

MINIMALE HEMMKONZENTRATION
VON OXYTETRACYCLIN, PENICILLIN G, CHLORAMPHENICOL,
ERYTHROMYCIN, SULFAMETHAZIN UND SULFADOXIN-TRIMETHOPRIM
FÜR PASTEURELLA HAEMOLYTICA, PASTEURELLA MULTOCIDA
UND CORYNEBACTERIUM PYOGENES BOVINER HERKUNFT

ANGELA ENDRES

Diss. München
1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Tierklinik
(Lehrstuhl für Innere Krankheiten der Klauentiere)
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand: Prof.Dr.Dr.h.c. G. Dirksen

und

dem Tiergesundheitsdienst Bayern
Grub bei München

Minimale Hemmkonzentrationen
von Oxytetracyclin, Penicillin G, Chloramphenicol,
Erythromycin, Sulfamethazin und Sulfadoxin-Trimethoprim
für *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*
und *Corynebacterium pyogenes* boviner Herkunft

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von

Angela Endres

aus

Bad Tölz

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. G. Terplan

Referent: Prof. Dr. Dr.h.c. G. Dirksen

Korreferent: Priv.Do. Dr. Dr.habil. H. Nohl

Tag der Promotion: 29. Juli 1983

Meinen Eltern
meinem Bruder
und
Christoph

Inhaltsverzeichnis	Seite
EINLEITUNG	1
LITERATURÜBERSICHT	3
Ergebnisse von bisherigen Untersuchungen über die Sensibilität von <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Pasteurella haemolytica</i> und <i>Corynebacterium pyogenes</i> boviner Herkunft gegenüber verschiedenen antibakteriellen Medikamenten im Blättchentest und durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration in vitro	3
Ergebnisse bisheriger Untersuchungen über die auftretenden Blutspiegel nach Verabreichung verschiedener antibakterieller Medikamente in unterschiedlicher Dosierung und Applikationsweise beim Rind	14
Oxytetracyclin	14
Penicillin G	17
Chloramphenicol	19
Erythromycin	22
Sulfamethazin	24
Trimethoprim - Sulfonamid - Kombination	27
EIGENE UNTERSUCHUNGEN	29
Material und Methodik	29
Bakteriologische Untersuchung und Auswertung der Nasen- und Lungenschleimproben sowie des Autopsiematerials	29
Prüfung der Sensibilität der isolierten Stämme von <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Pasteurella haemolytica</i> und <i>Corynebacterium pyogenes</i> gegenüber verschiedenen antibakteriellen Substanzen im Agar-Diffusionstest (Blättchentest) in vitro	30

	Seite
Prüfung der Sensibilität der isolierten Stämme von <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Pasteurella haemolytica</i> und <i>Corynebacterium pyogenes</i> gegenüber antibakteriellen Substanzen durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration in vitro	31
Ergebnisse	33
Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung	33
Antibakterielle Empfindlichkeit der Stämme von <i>Pasteurella multocida</i> und <i>Pasteurella haemolytica</i> gegenüber verschiedenen antibakteriellen Substanzen im Blättchentest	33
Antibakterielle Empfindlichkeit der Stämme von <i>Corynebacterium pyogenes</i> gegenüber verschiedenen antibakteriellen Substanzen im Blättchentest	35
Ergebnisse der Prüfung der Sensibilität der isolierten Stämme von <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Pasteurella haemolytica</i> und <i>Corynebacterium pyogenes</i> gegenüber Oxytetracyclin, Penicillin G, Chloramphenicol, Erythromycin, Sulfamethazin und Sulfadoxin - Trimethoprim (5 + 1) durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentrationen in vitro	35
Korrelation zwischen den MHK-Werten aus dem Agar-Verdünnungstest und den Hemmhofdurchmessern im Blättchentest - Darstellung von Regressionslinien für <i>Pasteurella multocida</i> und <i>Pasteurella haemolytica</i>	39
Korrelation zwischen den MHK-Werten aus dem Agar-Verdünnungstest und den Hemmhofdurchmessern im Blättchentest für <i>Corynebacterium pyogenes</i>	45

	Seite
DISKUSSION	46
ZUSAMMENFASSUNG	60
SUMMARY	61
LITERATURVERZEICHNIS	62
Verzeichnis der Tabellen	68
Verzeichnis der Abbildungen	70

EINLEITUNG

Die enzootische Bronchopneumonie ist in den Rinderbeständen, vor allem in den Mastbetrieben, in den letzten Jahren zu einem schwerwiegenden Problem geworden. Während früher die virale Infektion den Verlauf der Erkrankung bestimmte und in der Regel komplikationslos abheilte, treten heute in zunehmendem Maße bakterielle Sekundärinfektionen auf. Aus diesem Grund ist in der Pneumonietherapie die Bekämpfung der bakteriellen Entzündung die vorrangige Maßnahme.

Als wichtigste Sekundärkeime gelten *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica* und *Corynebacterium pyogenes*. Ihre Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika und Antibiotika variiert sehr stark. Sensibilitätsprüfungen sind mit dem einfachen Blättchentest möglich, der in der Praxis vielfach Verwendung findet. Er erlaubt aber lediglich eine grobe Aussage darüber, ob ein Medikament überhaupt gegen eine bestimmte Keimart wirksam ist oder nicht, und das auch nur bei bestimmten antibiotischen Substanzen. Er sagt nichts über die therapeutisch notwendige Dosierung des Medikamentes aus. Zur Orientierung muß hierzu die Minimale Hemmkonzentration (MHK) herangezogen werden; das ist die geringste Konzentration einer antibakteriellen Substanz, die das Wachstum der Bakterien *in vitro* noch hemmt. Dieser Wert wird in Beziehung gesetzt zur notwendigen Wirkstoffkonzentration *in vivo*, der Konzentration also, die man im lebenden Organismus erreichen kann. Hierfür wiederum ist die Kenntnis vom Verhalten des Medikamentes im Körper, wie Resorption, Verteilung und Elimination, wichtig.

Auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. G. Dirksen habe ich die Minimalen Hemmkonzentrationen verschiedener Chemotherapeutika und Antibiotika für eine größere Anzahl Stämme von *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica* und *Corynebacterium pyogenes*

bestimmt. Unter Einbeziehung der pharmakologischen Eigenschaften dieser antibakteriellen Substanzen sollen diese Werte dazu dienen, Mißerfolge bei der Therapie der Enzootischen Bronchopneumonie verringern zu helfen.

LITERATURÜBERSICHT

Ergebnisse von bisherigen Untersuchungen über die Sensibilität von *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica* und *Corynebacterium pyogenes* boviner Herkunft gegenüber verschiedenen antibakteriellen Medikamenten im Blättchentest und durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration in vitro

Amerikanische Wissenschaftler der Parke Davis Company testeten im Jahre 1949 die Wirksamkeit des kurz vorher entdeckten antimikrobiellen Wirkstoffes Chloramphenicol gegen eine große Anzahl verschiedener Mikroorganismen in vitro. Bei der Überprüfung der Wirksamkeit gegen Bakterien verbrachten sie jeweils eine bestimmte Anzahl der Keime in Medien, die verschiedene Konzentrationen des neuen Medikamentes enthielten. Die geringste Konzentration, die eine vollständige Wachstums hemmung für 18 Stunden bewirkte, wurde registriert. Hierbei ergaben sich für einen Stamm von *Corynebacterium pyogenes* eine Konzentrationsstufe von 2,5 µg/ml und für zwei Stämme von *Pasteurella multocida*, die aus den Lungen von Kälbern isoliert worden waren, Konzentrationsstufen von 0,25 µg/ml und 0,75 µg/ml (McLean et al., 1949).

Kurze Zeit darauf wurde an der Universität von Buffalo, U.S.A., die Empfindlichkeit mehrerer Stämme von *Pasteurella multocida* gegenüber verschiedenen Antibiotika geprüft. Man verwendete hierbei ein ähnliches Verfahren wie es in den Laboratorien der Parke Davis Company benutzt worden war. Das Medium mit den zu testenden Keimen, das Inokulum, enthielt eine Anzahl von $10^6 - 10^8$ Mikroorganismen pro Milliliter. Sulfadiazin bewirkte in einer Konzentration von 0,1 mg/ml bei einem Stamm von *Pasteurella multocida* eine vollständige Wachstums hemmung. Penicillin G erwies sich in einer Konzentration von 0,006 µg/ml als wachstums hemmend, Chloramphenicol in einer Konzentration von 0,01 µg/ml

und Oxytetracyclin in einer Konzentration von 0,01 µg/ml (Neter u. Gorzynsky, 1950).

Als wenige Jahre später Erythromycin als eine weitere antimikrobielle Substanz entdeckt worden war, überprüften Gorzynsky und Neter (1953) ihre Wirksamkeit gegenüber *Pasteurella multocida* mit einem Blättchentest und durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration. Die Korrelation zwischen beiden Testmethoden war "ziemlich gut". Erythromycin erwies sich bei vier Stämmen von *Pasteurella multocida* in einer Konzentration von 0,6 µg/ml als wachstumshemmend, bei zwei Stämmen in einer Konzentration von 1,25 µg/ml, wogegen zwei Stämme ihr Wachstum bereits bei einer Konzentration von 0,025 µg/ml, bzw. von 0,3 µg/ml einstellten (Gorzynsky u. Neter, 1953).

Da man schon bald die Bedeutung der Pasteurellen für die Ätiologie und die Pathogenese bestimmter respiratorischer Erkrankungen beim Rind erkannt hatte, untersuchten kanadische Wissenschaftler die Empfindlichkeit von zwölf Stämmen von *Pasteurella multocida* und von drei Stämmen von *Pasteurella haemolytica* gegenüber verschiedenen Antibiotika in vitro durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration. Das verwendete Inokulum enthielt etwa 10^6 Mikroorganismen pro Milliliter. Chloramphenicol bewirkte bei allen Stämmen von *Pasteurella haemolytica* und bei neun Stämmen von *Pasteurella multocida* in einer Konzentration von 0,8 µg/ml eine Wachstumshemmung; drei Stämme von *Pasteurella multocida* stellten ihr Wachstum bereits bei einer Konzentration von 0,4 µg/ml ein. Penicillin G erwies sich in einer Konzentration von 0,2 µg/ml für die Hälfte der Stämme von *Pasteurella multocida* und für alle Stämme von *Pasteurella haemolytica* als wachstumshemmend; die übrigen Stämme wurden durch Konzentrationen von 0,1 µg/ml bzw. von 0,4 µg/ml Penicillin G gehemmt. Durch eine Konzentration von 0,8 µg/ml Oxytetracyclin-HCL wurde

über die Hälfte der Stämme von *Pasteurella multocida* am Wachstum gehemmt, sowie ein Stamm von *Pasteurella haemolytica*. Die übrigen *Pasteurella*-Stämme reagierten bereits bei einer Konzentration von 0,4 µg/ml. Auch Erythromycin erwies sich als wirksam. Die Minimale Hemmkonzentration dieses Antibiotikums lag für zwei Stämme von *Pasteurella haemolytica* bei 0,4 µg/ml und für vier Stämme von *Pasteurella multocida*, sowie für einen Stamm von *Pasteurella haemolytica* bei 0,8 µg/ml. Die übrigen Stämme stellten ihr Wachstum erst bei Konzentrationen von 1,6 µg/ml bzw. von 3,1 µg/ml ein (Muysson u.Carter, 1959).

Aufgrund der Beobachtung, daß die antibakterielle Wirksamkeit von Antibiotika gegenüber verschiedenen Stämmen einer Keimart nicht immer gleich ist, sondern variieren kann, testeten schwedische Wissenschaftler vom Staatlichen Veterinärmedizinischen Institut Stockholm die Empfindlichkeit von 50 Stämmen von *Pasteurella multocida* gegenüber mehreren antibakteriellen Substanzen. Die Keime stammten aus dem Autopsiematerial von Kälbern, die unter septikämischen Symptomen verendet waren. Zur Prüfung der Sensibilität verwendete man eine Technik nach Ericsson et al. (1957). Hierbei hatten Chloramphenicol und die Tetracycline den stärksten wachstumshemmenden Effekt gegen *Pasteurella multocida*. Von den 50 Stämmen wurden von Oxytetracyclin 94 % bei einer Konzentration von 1 µg/ml abgetötet, von Chloramphenicol 92 % bei einer Konzentration von 4 µg/ml. Auch Penicillin G erwies sich als wirksam; 80 % der Stämme stellten ihr Wachstum bei 0,12 µg/ml ein. Zwei Drittel der Stämme erwiesen sich als resistent gegenüber Sulfaisodimidin; die Minimale Hemmkonzentration war größer als 25 mg/ml, ein Ergebnis, das für die Autoren überraschend war, da ihnen verschiedene Berichte über Therapieerfolge mit diesem Medikament bei Kälbern vorlagen. Die Minimale Hemmkonzentration lag für 52 % der Stämme bei 5 µg/ml und für 46 % bei 50 µg/ml (Karlsson u. Nyström, 1962).

Kanadische Wissenschaftler der Universität von Guelph, Ontario, überprüften die Sensibilität von 203 Stämmen von *Pasteurella haemolytica* mit dem Blättchentest. Die Keime hatten sie aus der Nasenhöhle von an Bronchopneumonie erkrankten oder aus den Lungen daran verendeter Rinder isoliert. Die bei der Testung verwendeten Blättchen enthielten folgende Wirkstoffkonzentrationen: Triple-Sulfa 150 µg, Neomycin 10 µg, Tetracyclin 10 µg, Dihydrostreptomycin 10 µg, Penicillin G 5 I.E. Von diesen 203 Stämmen verhielten sich 2 gegenüber Triple-Sulfa resistent, 27 gegenüber Dihydrostreptomycin und 1 Stamm gegenüber Neomycin. Gegenüber Chloramphenicol, Tetracyclin und Penicillin G traten keine Resistenzen auf (Fox et al., 1971).

Angeichts zunehmender Resistenzbildung der unterschiedlichsten Keimarten gegen antibakterielle Substanzen veröffentlichte das Veterinary Laboratory des British Columbia Department of Agriculture, Canada, aktuelle Antibiogramme für verschiedene Bakterienarten. Die Prüfung der Sensibilität wurde mit dem Blättchentest durchgeführt. Hierbei waren von 25 Stämmen von *Pasteurella haemolytica* boviner Herkunft (isoliert aus dem Respirationstrakt) 13 % unempfindlich gegenüber Ampicillin, 4 % gegenüber Chloramphenicol, 33 % gegenüber Erythromycin, 84 % gegenüber Neomycin, 24 % gegenüber Penicillin G, 92 % gegenüber Streptomycin und 8 % gegenüber Tetracyclin. Ein ähnliches Bild ergab sich bei 29 getesteten Stämmen von *Pasteurella multocida*, die ebenfalls aus dem Respirationstrakt von Rindern isoliert worden waren. Resistent verhielten sich hiervon 11 % gegen Ampicillin, 3 % gegen Chloramphenicol, 8 % gegen Erythromycin, 62 % gegen Neomycin, 31 % gegen Penicillin und 34 % gegen Tetracyclin. Gegenüber einem Gemisch aus Sulfadiazin, Sulfamerazin und Sulfamethazin waren 87 % der Stämme von *Pasteurella haemolytica* und 93 % der Stämme von *Pasteurella multocida* unempfindlich, wogegen sich gegenüber Sulfachloropyridazin allein nur 17 % der

Isolate von *Pasteurella haemolytica* und lediglich 7 % der von *Pasteurella multocida* als resistent erwiesen. Die Autoren weisen im Zusammenhang mit ihren Arbeiten auf die dringende Notwendigkeit hin, vor jedem Therapiebeginn die antibakterielle Empfindlichkeit der beteiligten Mikroorganismen zu prüfen (McDonald et al., 1973).

Aufgrund ähnlicher Beobachtungen, nämlich vermehrt auftretender Resistenzbildungen, insbesondere unter *Pasteurella* spp., wurde an der Staatsuniversität in Michigan, U.S.A., die Sensibilität von 187 Stämmen *Pasteurella multocida* und 127 Stämmen *Pasteurella haemolytica* boviner Herkunft mit einem Blättchentest nach der modifizierten Kirby-Bauer-Methode getestet (Barry et al., 1970). Folgendes Ergebnis wurde festgestellt: Von den Isolaten von *Pasteurella multocida* verhielten sich 81,3 % resistent gegenüber Streptomycin, 25,1 % gegenüber Tetracyclin, 28,3 % gegenüber Penicillin G und 1,1 % gegenüber Chloramphenicol. Unter den Isolaten von *Pasteurella haemolytica* war die Anzahl der resistenten Stämme noch größer. 92,9 % waren unempfindlich gegenüber Streptomycin, 59,1 % gegenüber Tetracyclin, 61,4 % gegenüber Penicillin G und 1,6 % gegenüber Chloramphenicol. Bei beiden *Pasteurella*-Arten traten die Resistenzkombinationen (Resistenzmuster) Streptomycin-Tetracyclin, Streptomycin-Penicillin und Streptomycin-Tetracyclin-Penicillin G am häufigsten auf.

Außerdem bestimmte man die Minimale Hemmkonzentration von Penicillin, Tetracyclin und Chloramphenicol für 10 Stämme von *Pasteurella multocida* und für 4 Stämme von *Pasteurella haemolytica* mit einer Methode nach Washington u. Barry (1974). Die Mehrzahl der Stämme von *Pasteurella multocida* stellte ihr Wachstum bei einer Konzentrationsstufe von 0,24 µg/ml Penicillin G, von 6,2 µg/ml Tetracyclin und 0,8 µg/ml Chloramphenicol ein. Die meisten Stämme von *Pasteurella haemolytica* wurden von Penicillin G in einer Konzentration von 0,96 µg/ml, von Tetracyclin von

0,8 µg/ml und von Chloramphenicol in einer Konzentration von 0,4 µg/ml gehemmt. Auch hier weisen die Autoren auf die Dringlichkeit antimikrobieller Sensibilitätsprüfungen von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* Isolaten hin (Chang u. Carter, 1976).

Amerikanische Wissenschaftler veröffentlichten anlässlich eines Pharmakologie-Symposiums die Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung von über 100 Isolaten von *Pasteurella*-Spezies boviner Herkunft gegenüber verschiedenen Antibiotika. Die Testung war mit einem Blättchentest durchgeführt worden. Danach verhielten sich 63 % der *Pasteurella*-Stämme empfindlich gegenüber Streptomycin, 92 % gegenüber Erythromycin, 85 % gegenüber Penicillin, 92 % gegenüber Tetracyclinen und 55 % der Stämme gegenüber einem Sulfonamidgemisch (Triple-Sulfa) (Larson, 1975).

Die bisher umfangreichsten Untersuchungen auf diesem Gebiet stellten Hjerpe und Routen (1976) vor dem Hintergrund zunehmender Probleme bei der Therapie bakterieller Pneumonien bei Rindern in den U.S.A. an. Im Verlauf von zwei Jahren isolierten sie 130 Stämme von *Pasteurella multocida* und 260 Stämme von *Pasteurella haemolytica* aus Nasentupferproben von Rindern, die mit respiratorischen Symptomen erkrankt waren oder aus den Lungen bereits daran verendeter Tiere. Ferner isolierten sie 61 Stämme von *Corynebacterium pyogenes* "aus verschiedenen infektiösen Prozessen, einschließlich pneumonisch veränderten Lungen". Die Empfindlichkeit der isolierten Keime gegenüber antibakteriellen Substanzen überprüften sie mit zwei unterschiedlichen Techniken. Einmal mit einem Blättchentest nach einer modifizierten Methode von Kirby und Bauer (Barry et al., 1970), zum anderen durch die Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration mit einer Agar-Verdünnungstechnik nach Ericsson und Sherris (Ericsson u. Sherris, 1971). Bei der Prüfung der Sensibilität mit dem Blättchentest verhielten sich die Stämme von *Pasteurella multocida*

cida und *Pasteurella haemolytica* "gewöhnlich empfindlich" gegenüber Sulfonamiden (78-91 %), Penicillin G, Ampicillin, Oxytetracyclin (63-97 %), Chloramphenicol, Kanamycin und Neomycin; "gewöhnlich resistent" gegenüber Streptomycin und Erythromycin und immer resistent gegenüber Tylosin. Die Stämme von *Corynebacterium pyogenes* erwiesen sich bei derselben Art der Testung als immer empfindlich gegenüber Penicillin G (100 %) und Ampicillin (100 %), als "gewöhnlich empfindlich" gegenüber Chloramphenicol, Neomycin und Kanamycin, sowie als "häufig resistent" gegenüber Erythromycin und Tysolin, als "gewöhnlich resistent" gegenüber Oxytetracyclin (20 %) und Streptomycin und immer resistent gegenüber Sulfonamiden. Die Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration erbrachte folgende Ergebnisse: Mehr als ein Drittel (39,8 %) der Stämme der *Pasteurella* spp. wurde von Oxytetracyclin, bei einer Konzentration von 4 µg/ml, gehemmt, die Hälfte (50,2 %) dagegen erst bei einer Konzentration von 64 µg/ml; gegenüber Penicillin G verhielten sich die Keime in umgekehrter Weise; hier stellte die Hälfte (57,5 %) von ihnen ihr Wachstum bei einer Konzentration von 2 µg/ml Antibiotikum ein, ein Drittel (34,0 %) erst bei einer Konzentration von >128 µg/ml. Von Erythromycin wurden zwei Drittel (72,1 %) der *Pasteurella* spp. bei einer Konzentration von 8 µg/ml gehemmt und von Chloramphenicol weit über ein Drittel (89 %) bei einer Konzentration von 2 µg/ml. Penicillin G bewirkte eine Wachstumshemmung bei allen geprüften Stämmen von *Corynebacterium pyogenes* in einer Konzentration von 1 µg/ml, wogegen Oxytetracyclin in einer Konzentration von 8 µg/ml nur bei einem Drittel (30,8 %) und in einer Konzentration von 64 µg/ml bei zwei Drittel (66,0 %) der Stämme den gleichen Effekt erzielte. Erythromycin hemmte über ein Drittel (40 %) der Stämme von *Corynebacterium pyogenes* in einer Konzentration von 2 µg/ml, über die Hälfte (52,0 %) erst in einer Konzentration von >128 µg/ml. Chloramphenicol bewirkte bei der Hälfte (55,6 %) derselben Stämme eine Wachstumshemmung in einer Konzentration von 4 µg/ml,

wogegen die andere Hälfte (44,4 %) erst bei einer Konzentration von 8 - 16 µg/ml am Wachstum gehindert wurde (Hjerpe u. Routen, 1976).

Burrows (1980) berichtete über die Minimale Hemmkonzentration verschiedener Antibiotika und Chemotherapeutika für Pasteurellen boviner Herkunft. Die Werte gleichen denen von Hjerpe und Routen (1976). Penicillin G bewirkte in einer Konzentration von 2 µg/ml bei der Mehrzahl der getesteten Pasteurella-Stämme eine Wachstumshehmung, Erythromycin in einer Konzentration von 8 µg/ml und Oxytetracyclin in einer Konzentration von 5 µg/ml. Chloramphenicol erwies sich in einer Konzentration von 1 µg/ml und die Kombination Sulfadiazin-Trimethoprim in einer Konzentration von 0,56 µg/ml für die Mehrzahl der Stämme als wachstumshemmend. Die Minimale Hemmkonzentration für die Mehrzahl der Stämme von *Corynebacterium pyogenes* von Penicillin G gibt Burrows (1980) mit 0,5 µg/ml, von Oxytetracyclin mit 50 µg/ml, von Chloramphenicol mit 6 µg/ml und von Erythromycin mit 1 µg/ml an.

Fales et al. (1982) untersuchten ebenfalls die Empfindlichkeit einer großen Anzahl von Stämmen von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* mit dem standardisierten Blättchentest, um Empfehlungen für eine wirksame antimikrobielle Therapie der Enzootischen Bronchopneumonie geben zu können. Im Verlauf von vier Jahren isolierten sie die Keime aus dem Autopsie-Material von Rindern, die der Krankheit trotz antibakterieller Behandlung erlegen waren. Von den getesteten Stämmen von *Pasteurella haemolytica* verhielten sich 9 % resistent gegenüber Erythromycin, 21 % resistent gegenüber Tetracyclin, 25 % gegenüber Sulfonamiden und Neomycin, über die Hälfte gegenüber Penicillin G und Ampicillin, sowie beinahe zwei Drittel gegenüber Streptomycin. Die Unempfindlichkeit gegenüber einer 3-fachen Sulfonamid-Kombination betrug 82 % (Tab. I). Die Empfindlichkeit der Stämme von *Pasteurella multocida* gegenüber den getesteten Wirk-

stoffen war geringer als die Empfindlichkeit von *Pasteurella haemolytica*. Lediglich gegenüber Penicillin G und Ampicillin traten weniger Resistenzen auf (Tab. I) (Fales et al., 1982).

In den letzten Jahren beobachteten auch andere amerikanische Wissenschaftler einen Anstieg der Fälle von Enzootischer Bronchopneumonie bei Rindern, die nicht mehr auf die konventionelle antibakterielle Therapie ansprachen, dagegen aber auf gewöhnlich nicht verwendete Antibiotika. Im Verlauf von zwei Jahren untersuchten sie deshalb eine große Anzahl von Stämmen von *Pasteurella haemolytica* auf ihre antimikrobielle Empfindlichkeit im Blättchentest und durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration. Die Keime waren von respiratorisch erkrankten Rindern isoliert worden. 46 % der Stämme erwiesen sich als unempfindlich gegenüber Streptomycin und Tetracyclin, 21 % gegenüber Ampicillin und 12 % gegenüber Sulfonamiden (Triple Sulfa). Dagegen waren gegenüber Chloramphenicol nur 1 % der Stämme resistent (Tab. I). Alle resistenten Stämme waren mindestens gegenüber zwei der getesteten antimikrobiellen Substanzen unempfindlich, acht gegenüber vier Substanzen und ein Stamm gegenüber allen Substanzen. Die Minimalen Hemmkonzentrationen der sieben überprüften Stämme lagen für Sulfamethazin und Streptomycin bei $\geq 200 \mu\text{g/ml}$, für Oxytetracyclin für die Mehrzahl der Stämme bei $25 \mu\text{g/ml}$ und für Penicillin G zwischen $\leq 0,1$ bis $> 200 \mu\text{g/ml}$. Chloramphenicol bewirkte in einer Konzentration von $0,39 \mu\text{g/ml}$ eine Wachstumshemmung bei sechs der sieben Stämme, und Erythromycin erwies sich in einer Konzentration zwischen $1,56$ und $3,12 \mu\text{g/ml}$ als wirksam. Aus den Ergebnissen ihrer mehrjährigen Untersuchungen schließen die Autoren ferner, daß die resistenten Stämme von *Pasteurella haemolytica* in der Bakterienpopulation eines Rinderbestandes über Jahre hinweg die vorherrschende Keimflora bleiben und eine Wende zu den ursprünglich empfindlichen Mikroorganismen ausbleiben kann (Amstutz et al., 1982).

Tabelle I : Zusammenfassung der Ergebnisse von bisherigen Untersuchungen über die Empfindlichkeit von *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica* und *Corynebacterium pyogenes* gegenüber verschiedenen antibakteriellen Substanzen im Blättchentest in vitro

Keimart	Anzahl Stämme	Anzahl der resistenten Stämme in %										Autor
		PenG	Ampic	Tc	Cap	Eryth	Sulf	TriSu	Strep	Neom	Kanam	
Past.m.	29	31	11	34	3	8	7	93	86	62	-	25
"	187	28	-	25	1	-	-	-	81	-	-	8
"	140	22	19	23	-	15	26	88	58	36	-	18
Past.h.	203	0	-	0	0	-	-	1	13	1	-	19
"	127	61	-	59	2	-	-	-	93	-	-	9
"	100	57	58	21	-	9	25	84	70	24	-	18
"	64	-	41	90	2	-	-	24	90	2	-	1
Past.spp.	126	15	-	8	-	8	-	45	37	-	-	24
"	390	30	30	20	30	72	15	-	75	30	30	21
Cor.py.	61	0	0	80	30	60	100	-	75	30	30	21

PenG = Penicillin G, Ampic = Ampicillin, TC = Tetracyclin, CAP = Chloramphenicol, Sulf = Sulfonamid
 TriSu = Triplesulfa, Strep = Streptomycin, Neom = Neomycin, Kanam = Kanamycin
 Past.spp. = *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica*

Tabelle II : Zusammenfassung von bisher ermittelten Minimalen Hemmkonzentrationen verschiedener antibakterieller Substanzen für *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica* und *Corynebacterium pyogenes in vitro*

Keimart	Anzahl Stämme	Peng	Minimale Hemmkonzentrationen (µg/ml) ¹⁾					SuTrim	Autor
			Tc	Cap	Eryth	Sulf ²⁾			
Past.m.	2	-	-	0,25/0,75	-	-	-	-	26
"	1	0,006	0,01	0,01	-	0,1	-	-	29
"	8	-	-	-	0,025/0,6/1,25	-	-	-	20
"	12	0,1/0,2/0,4	0,4/0,8/0,8	0,4/0,8/0,8	0,8/1,6/3,1	-	-	-	27
"	50	0,06/0,12/1,2	1/1/50	4/4/50	1/5/50	2,5/>25/>25	-	-	23
"	10	0,24/0,24/60	0,4/6,2/50	0,4/0,8/1,6	-	-	-	-	9
Past.h.	3	0,2/0,2/0,2	0,4/0,4/0,8	0,8/0,8/0,8	0,4/0,4/0,8	-	-	-	27
"	4	0,24/0,96/60	0,4/0,8/25	0,4/0,4/1,6	-	-	-	-	9
"	7	0,1/12,5/>200	25/25/100	0,39/0,39/1,56	1,56/3,12/3,12	200/>200/>200	-	-	1
Past.spp.	d.150	0,1/2/>128	0,5/64/>128	0,5/2/8	1/8/64	-	-	-	21
"	n.g.	0,4/2/100	1/5/50	0,5/1/5	4/8/16	-	0,03/0,56	-	7
Cor.py.	1	-	-	2,5	-	-	-	-	26
"	d.25	0,1/0,5/1	0,5/64/128	1/4/16	0,01/>128/>128	-	-	-	21
"	n.g.	0,1/0,5/1	2/50/100	2/6/15	0,04/1/100	-	-	-	7

- 1) Die erste Zahl bedeutet die Konzentrationsstufe, bei der die empfindlichsten Keime gehemmt wurden, die zweite die für die Mehrzahl der Keime, die dritte die für die unempfindlichsten Keime
- 2) Konzentrationsangaben in mg/ml
- n.g. = nicht genannt, d. = durchschnittlich, SuTrim = Sulfonamid-Trimethoprim

Ergebnisse bisheriger Untersuchungen über die auftretenden Blutspiegel nach Verabreichung verschiedener antibakterieller Medikamente in unterschiedlicher Dosierung und Applikationsweise beim Rind

Oxytetracyclin

Oxytetracyclin (OTC) ist ein bakteriostatisch wirksames Antibiotikum mit breitem Wirkungsspektrum. Bakterielle Resistenzen entwickeln sich allerdings häufiger gegenüber OTC und bleiben über einen längeren Zeitraum bestehen, als es bei vielen anderen antibakteriellen Substanzen der Fall ist. Zu den primär mäßig empfindlichen Keimen zählen unter anderen auch Pasteurellen und Corynebakterien (Bevill u. Huber, 1977). Bei Infektionen mit *Pasteurella* spp. sind Resistenzbestimmungen vor Therapiebeginn stets angebracht. OTC verfügt über eine relativ geringe Toxizität, entfaltet sein Wirkungsoptimum in einem pH-Bereich von 5,5 - 6,5 und weist eine Affinität zu Ca^{++} -Ionen auf, durch die es unter Chelatbildung antibakteriell inaktiviert wird. Nach parenteraler Applikation und anschließender Resorption wird es bei Rindern etwa zu 50 % reversibel an Serumproteine gebunden (Pilloud, 1973a). Dennoch ist die Verteilung auf die einzelnen Körpergewebe, insbesondere die des Respirationstraktes gut (50 % der korrespondierenden Serumkonzentrationen) (Burrows, 1980; Bevill u. Huber, 1977). Durchschnittlich 50 - 100 % der Serumkonzentrationen diffundieren in die Gewebe von Lunge, Muskulatur, Uterus und Milz (Otten et al., 1975). OTC wird teilweise durch die Leber metabolisiert und über Nieren und Faeces ausgeschieden. Folglich besteht bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen die Gefahr der Kumulation im Organismus (Bevill u. Huber, 1977). Zur parenteralen Applikation steht OTC der tierärztlichen Praxis als OTC-Hydrochlorid und OTC-Dihydrat zur Verfügung. Durch die intravenöse Applikation von

OTC-HCL werden bei Rindern weitaus höhere Serumkonzentrationen erreicht (die aber auch mit einer kürzeren Halbwertszeit aus dem Körper eliminiert werden) als dies durch die intramuskuläre und subkutane Applikation einer äquivalenten Dosis der Fall ist. Etwa ab der 4. - 5. Std.p.appl. liegen die Konzentrationen von OTC im Serum nach intramuskulärer Applikation über denen, die man durch intravenöse Applikation einer entsprechenden Menge von OTC-HCL erreicht. Nach subkutaner Applikation von OTC-HCL wird OTC langsamer resorbiert als nach intramuskulärer Injektion. Daraus resultiert ein langsamerer Konzentrationsanstieg im Serum, der zu keinem Zeitpunkt die Maximalwerte erreicht, wie sie nach intramuskulärer Applikation auftreten. Allerdings ist die Häufigkeit der Abszeßbildung nach subkutaner Injektion geringer als nach intramuskulärer Injektion. Zwischen der 8. und der 24. Std.p.appl. werden die Serumkonzentrationen nicht mehr nennenswert durch die Art der Applikation beeinflußt. Die intratracheale Applikation von OTC-HCL stellt eine Möglichkeit dar, die Wirkstoffkonzentration in den erkrankten Lungenabschnitten mit reduzierter Blutzirkulation zu erhöhen (Hjerpe u. Routen, 1976).

Bei der oralen Applikation von OTC-HCL werden bei Rindern nur minimale Serumkonzentrationen erreicht (Clark et al., 1974), da die Resorption aus dem Vormagensystem von Wiederkäuern begrenzt ist (Hjerpe u. Routen, 1976). Zudem besteht die Gefahr, insbesondere bei höherer Dosierung, daß die Pansenflora geschädigt wird (Hjerpe u. Routen, 1976).

OTC-Dihydrat unterscheidet sich von OTC-HCL durch seine längere Halbwertszeit. Diese kommt dadurch zustande, daß OTC durch einen besonderen Lösungsvermittler langsamer von der Injektionsstelle resorbiert wird. Um annähernd die gleichen maximalen Konzentrationen von OTC im Serum zu erreichen, wie durch intramuskuläre Applikation von OTC-HCL, sind höhere Dosierungen von OTC-Dihydrat

Tabelle III : Zusammenfassung von Ergebnissen bisheriger Untersuchungen über die auftretenden Blutspiegel nach einmaliger Verabreichung von Oxytetracyclin (OTC) in verschiedener Dosierung und Applikationsart beim Rind

Präparat	Appl.	Dosis	Serumkonzentrationen (ug/ml) zur Zeit (Std.) p.appl.												Autor
			0,5	1	2	4	6	8	12	18	24	48			
OTC -HCL	i.m.	4mg/kg KG	1,7	2,15	2,25	2,05	-	1,65	1,37	-	-	-	21		
"	"	10mg/kg KG	-	3,4	3,8	4,0	-	3,3	2,4	1,7	0,8	-	21		
"	"	"	-	1,8	2,6	3,1	3,8	3,5	-	-	1,2	-	10		
"	"	"	-	-	-	4,0	-	-	2,5	-	1,0	-	7		
"	s.c.	10mg/kg KG	-	0,8	1,2	2,0	-	2,5	1,7	1,6	1,0	-	21		
"	"	"	-	-	0,4	1,6	2,4	3,0	-	-	1,0	-	10		
"	i.v.	4mg/kg KG	5,8	5,1	3,7	2,6	-	1,5	1,0	-	-	-	21		
"	"	10mg/kg KG	19,7	11,9	6,8	4,5	-	2,8	2,2	-	0,7	-	21		
"	"	"	-	12,9	8,9	7,1	4,6	3,4	2,3	-	0,5	-	10		
"	i.tr.	10mg/kg KG	-	4,3	3,5	2,6	-	1,7	1,0	-	-	-	22		
"	oral	10mg/kg KG	-	0,05	0,06	0,04	0,04	0,03	0,0	-	-	-	10		
OTC-Dihy.	i.m.	18mg/kg KG	-	-	-	3,5	-	-	3,0	-	2,2	1,0	11		
"	im./sc.	20mg/kg KG	2,6	3,1	3,3	3,6	-	3,4	3,1	-	2,5	1,1	2		

OTC-HCL = Oxytetracyclin-Hydrochlorid, OTC-Dihy. = Oxytetracyclin-Dihydrat

Appl. = Applikationsart, i.m. = intramuskulär, s.c. = subkutan, i.v. = intravenös, i.tr. = intratracheal

notwendig (Cornwell et al., 1981). Nach Clark et al. (1974) werden bei an Pneumonie erkrankten Rindern nach intravenöser oder intramuskulärer Applikation von OTC höhere Serumkonzentrationen erreicht als bei gesunden Rindern oder Rekonvaleszenten.

Penicillin G

Der große Vorteil von Penicillin G liegt unter anderem in seiner minimalen primären Toxizität, die unvergleichbar hohe Dosierungen erlaubt. Sein Wirkungsspektrum umfaßt grampositive Keime, aber auch Pasteurellen. *Corynebacterium pyogenes* gilt als hoch penicillinempfindlich (Bevill u. Huber, 1977). Es wirkt bakterizid in einem pH-Bereich von 4 - 8. Im Serum wird es zu 40 - 50 % reversibel an Proteine gebunden. Das Ausmaß der Diffusion in die einzelnen Gewebe ist unterschiedlich. Die Gewebekonzentrationen betragen etwa 25 - 60 % der Blutwerte (Otten et al., 1975). Nach Burrows (1980) treten 25 % der korrespondierenden Serumkonzentrationen im Lungengewebe auf. Im Nierenparenchym übersteigen die Konzentrationen die des Serums um ein Mehrfaches, dagegen ist die Diffusion in eitrige Exsudate von Abszessen minimal. Ein Großteil von Penicillin G wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Zur parenteralen Applikation wird Penicillin G in Form von Salzen und Estern verwendet (Otten et al., 1975). Dabei weisen aber seine Verbindungen als Na- und K-Salze eine extrem kurze Verweildauer im Körper auf. Dagegen erreicht man mit Procain- und Benzathin-Penicillin G weitaus länger anhaltende Serumkonzentrationen, da diese Verbindungen aufgrund ihrer geringeren Löslichkeit langsamer vom Injektionsort resorbiert werden. Um entsprechend hohe Serumkonzentrationen zu erreichen, sind allerdings höhere Dosen nötig als dies bei Penicillin G-Na, bzw. -K der Fall ist (Burrows, 1980). Durch die intramuskuläre Applikation von Procain-Penicillin G werden bei Rindern in den ersten 4 Std. p.appl. etwas höhere Serumkonzentrationen erreicht als

Tabelle IV : Zusammenfassung von Ergebnissen bisheriger Untersuchungen über Blutspiegel nach einmaliger Verabreichung von Penicillin G (PenG) in verschiedener Dosierung und Applikationsart beim Rind

Präparat	Appl.	Dosis 1)	Serumkonzentrationen (ug/ml) zur Zeit (Std.) p.appl.										Autor
			0,5	1	2	4	6	8	12	18	24	24	
PenG-Na	i.m.	20000 I.E.	10 ²)	-	-	2	0,1	-	-	-	-	-	7
ProcainPen	i.m.	4000 I.E.	0,87	0,68	0,61	0,38	-	0,15	-	-	-	-	21
"	"	12000 I.E.	0,98	1,24	1,35	0,9	-	0,47	0,29	0,13	-	-	21
"	im/sc	20000 I.E.	-	-	3	-	-	-	0,5	-	0,2	-	7
"	i.m.	40000 I.E.	2,3	2,7	3	2,9	-	2,1	1,5	1,0	0,65	-	21
"	s.c.	"	0,84	1,2	2,4	2,6	-	2,0	1,4	0,89	0,42	-	21
"	i.m.	120000 I.E.	7,9	9,25	9,25	7,9	-	6,8	4,6	3,6	1,78	-	21
"	i.tr.	40000 I.E.	-	6,7	5,5	4,9	-	1,3	-	-	-	-	22

1) Dosisangaben in I.E. pro kg Körpergewicht

2) Serumkonzentrationen bei 6-stündigem Behandlungsintervall

PenG = Penicillin G - Natrium, ProcainPen = Procain-Penicillin G

Std. = Stunden

durch die subkutane Injektion einer äquivalenten Dosis (Hjerpe u. Routen, 1976). Danach ergeben sich keine Unterschiede mehr in Höhe und Verlauf der Serumkonzentrationen (Hjerpe u. Routen, 1976; Burrows, 1980). Die intratracheale Injektion von Procain-Penicillin G führt ebenfalls kurzfristig zu hohen Konzentrationen im Serum (Hjerpe, 1979). Höchste Serumkonzentrationen von Penicillin G werden bei Rindern durch intramuskuläre Applikation von Penicillin G - Na erreicht, allerdings ist die Halbwertszeit sehr kurz (Burrows, 1980). Die intramuskuläre Applikation einer äquivalenten Dosis von Benzathin-Penicillin G führt bei Rindern zu Blutspiegelwerten, die weit unter denen liegen, die durch Applikation von Procain-Penicillin G erreicht werden, weisen aber eine längere Halbwertszeit auf (Burrows, 1980).

Chloramphenicol

Chloramphenicol (CAP) ist ein Antibiotikum mit breitem Wirkungsspektrum. Es wirkt bakteriostatisch durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese, mit einem Wirkungsoptimum in einem pH-Bereich von 2 - 9. Bakterielle Resistenzen entwickeln sich in vivo in Abhängigkeit zur Häufigkeit seiner Anwendung (Bevill u. Huber, 1977). Seine pharmakokinetischen Eigenschaften sind außergewöhnlich günstig. Die Gefahr der Entstehung von Hämopathien unter Chloramphenicol-Therapie schränkt allerdings die Anwendung im humanmedizinischen Bereich stark ein (Otten et al., 1975). Nach parenteraler Applikation bei Rindern wird CAP rasch resorbiert, im Serum werden zwischen 37 und 60 % an Eiweiß gebunden (Pilloud, 1973b; Sisodia et al., 1973) und gut im Organismus verteilt (Burrows, 1980). Die höchsten Konzentrationen von CAP werden bei Rindern in der Muskulatur, im Herz und im Gehirn erreicht, die niedrigsten in Milz, Leber und Lunge (ca. 25 %) (Sisodia et al., 1973). Dagegen betragen nach Burrows (1980) die CAP-Konzentrationen im Lungengewebe 200 % der korrespondierenden Serumkonzentrationen.

Aufgrund der außerordentlich guten Diffusion von CAP in den Liquor (50 - 100 % der korrespondierenden Serumkonzentration), kommt ihm bei der Therapie bakteriell bedingter Meningitiden besondere Bedeutung zu (Otten et al., 1975). CAP wird zu 75 % in der Leber glucuronisiert und mit dem Urin ausgeschieden (Pilloud, 1973b). Die Fähigkeit des Organismus CAP zu metabolisieren und zu eliminieren nimmt mit dem Alter zu. Deshalb hat CAP bei Kälbern eine längere Halbwertszeit als bei Rindern (Pilloud, 1973b; Sisodia et al., 1973; Reiche, 1979). Zur parenteralen Applikation stehen Chloramphenicol in wässriger Lösung und Chloramphenicol-Succinat-Natrium zur Verfügung. Letzteres ist ein antibakteriell inaktiver Ester, der im Körper durch hydrolytische Spaltung in freies CAP übergeführt wird (Otten et al., 1975). Durch intramuskuläre Applikation von CAP (in unveresterter Form) bei Rindern steigen die Serumkonzentrationen schneller an und bleiben kürzere Zeit bestehen, als es durch die subkutane Injektion einer äquivalenten Dosis der Fall ist. Bei beiden Applikationsarten werden ähnliche Maxima im Serum erreicht (Hjerpe u. Routen, 1976). Durch intratracheale Applikation von CAP erreicht man bei Rindern schneller die Höchstwerte im Serum als durch intramuskuläre und subkutane Injektion. Die Maxima sind größer als die durch subkutane Applikation, aber niedriger als bei intramuskulärer Verabreichung. Der Abfall der Serumkonzentrationen nach intratrachealer Injektion vollzieht sich weitaus schneller als der nach intramuskulärer und subkutaner (Hjerpe, 1979). Intravenös verabreicht kann CAP zu Unverträglichkeitsreaktionen führen, wogegen CAP-Succinat-Na von Rindern bei dieser Art von Applikation gut vertragen wird. Der Verlauf der Serumkonzentration hängt stark vom Alter der Tiere ab. Zu der bereits erwähnten langsameren Elimination von CAP aus dem Körper jüngerer Individuen, kommt noch die geringere Fähigkeit zur hydrolytischen Spaltung, wodurch CAP-Succinat-Na langsamer

Tabelle V : Zusammenfassung der Ergebnisse bisheriger Untersuchungen über Blutspiegel nach einmaliger Verabreichung von Chloramphenicol (CAP) in verschiedener Dosierung und Applikationsart beim Rind

Präparat	Appl	Dosis	Serumkonzentrationen (µg/ml) zur Zeit (Std.)p.appl.										Autor
			0,5	1	2	4	6	8	12	18	24		
CAP	i.m.	10mg/kg KG	-	2,7	3,2	3,2	2,9	2,4	1,3	-	-	38	
"	"	20mg/kg KG	-	-	6,1	6,6	-	5,7	4,3	-	-	38	
"	"	40mg/kg KG	-	8,3	8,5	9,6	8,0	6,4	3,8	-	-	21	
"	s.c.	40mg/kg KG	-	-	5,7	7,1	7,6	7,1	5,3	-	-	21	
"	i.m.	40mg/kg KG ¹⁾	-	-	-	10,0	8,0	-	4,0	-	-	7	
"	"	150mg/kg KG	-	27,5	30,5	40,5	39,0	41,0	29,5	17,8	8,0	21	
"	i.tr.	40mg/kg KG	-	8,9	7,3	4,3	3,0	-	-	-	-	22	
"	oral ²⁾	50mg/kg KG ¹⁾	-	-	5,0	5,0	4,0	-	1,0	-	-	7	
CAPSucc.	i.m.	50mg/kg KG ³⁾	-	-	-	20,5	-	10,3	-	-	-	36	
"	i.v.	50mg/kg KG ³⁾	-	28,8	-	-	14,4	-	-	-	-	36	
"	"	50mg/kg KG	21,5	-	-	-	10,8	-	-	-	-	36	

1) Serumkonzentrationen bei 12-stündigem Behandlungsintervall

2) Kälber bis zur 4. Lebenswoche

3) Kälber am 7. Lebenstag

CAPSucc. = Chloramphenicol-Succinat

in die antibakteriell aktive Form übergeführt wird. Beide Tatsachen erklären die signifikant längeren Halbwertszeiten von CAP bei Kälbern in den ersten Lebenstagen im Vergleich zu denen bei adulten Rindern, wenn es als Ester verabreicht wird. (Reiche, 1979).

Die orale Applikation von CAP ist beim ruminierenden Wiederkäuer wenig sinnvoll, da CAP von der Pansenflora zerstört wird (Dirksen, 1981).

Erythromycin

Erythromycin (Eryth) ist ein bakteriostatisch wirksames Antibiotikum. Sein Wirkungsspektrum umfaßt viele grampositive und einige gramnegative Mikroorganismen (Otten et al., 1975; Bevill u. Huber, 1977). Mäßig empfindlich sind Pasteurellen (Otten et al., 1975); gegenüber *Corynebacterium pyogenes* ist seine antibakterielle Wirksamkeit gut (Bevill u. Huber, 1977).

Das Auftreten resistenter Stämme steigt deutlich mit der Häufigkeit seiner Anwendung und kann sich rasch unter der Therapie entwickeln (Otten et al., 1975).

Erythromycin entfaltet sein Wirkungsoptimum im alkalischen pH-Bereich. Zur parenteralen Applikation stehen verschiedene Präparate zur Verfügung. Die intramuskuläre Injektion führt zur Reizung des Gewebes (Bevill u. Huber, 1977; Hjerpe, 1976), weshalb bei dieser Applikationsart größte Sorgfalt geboten ist. Es sollten daher nicht mehr als 10 ml eines Erythromycin-Präparates an eine Stelle injiziert werden und der Injektionsort bei jeder Injektion gewechselt werden (Hjerpe u. Routen, 1976). Die intravenöse Applikation wird besser vertragen (Bevill u. Huber, 1977), und auch die subkutane Anwendung ist möglich (Hjerpe u. Routen, 1976). Allerdings werden bei Rindern nach subkutaner Injektion die maximalen Serumkonzentrationen später erreicht und liegen bis zur 12. Std.p.appl. bedeutend unter denen, die durch die

Tabelle VI : Zusammenfassung der Ergebnisse bisheriger Untersuchungen über Blutspiegel nach einmaliger Verabreichung von Erythromycin (Eryth) in verschiedener Dosierung und Applikationsart beim Rind

Präparat	Appl.	Dosis	Serumkonzentrationen (ug/ml) zur Zeit (Std.) p.appl.										Autor
			0,5	1	2	4	6	8	12	18	24		
Eryth	i.m.	4mg/kg KG	0,36	-	0,47	0,4	-	0,35	0,21	0,25	-	21	
"	"	10mg/kg KG	0,56	0,67	0,99	0,97	-	1,16	0,81	0,34	-	21	
"	"	30mg/kg KG	2,0	-	3,0	2,8	-	2,05	1,58	0,91	0,43	21	
"	S.C.	"	0,29	-	0,66	1,2	-	1,5	1,45	1,15	0,77	21	
"	i.m.	50mg/kg KG	2,1	2,6	3,5	4,3	-	3,8	3,7	2,45	1,5	21	
"	i.v.	20mg/kg KG	13,25	9,4	5,6	3,25	-	1,1	0,37	0,16	-	21	
"	i.m.	10mg/kg KG	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-	-	7	

intramuskuläre Applikation im Serum erscheinen (Hjerpe u. Routen, 1976) (Tab. VI). Erythromycin diffundiert rasch und in großem Umfang in fast alle Gewebe (Burrows, 1980). Höchste Konzentrationen werden in Gallenblase, Prostata und Hoden erreicht; in Nieren und Muskelgewebe treten 30 - 60 % der entsprechenden Blutwerte auf (Otten et al., 1975). Im Lungengewebe kann die Konzentration ein 3-4faches der Serumkonzentrationen betragen (Burrows, 1980). Erythromycin wird zum größten Teil über die Leber und mit der Galle in überwiegend antibakteriell wirksamer Form ausgeschieden (Otten et al., 1975; Bevill u. Huber, 1977). Bei Leberparenchymschäden ist die Ausscheidung stark verzögert, woraus höher und länger anhaltende Serumspiegel resultieren. Eine Indikation für Erythromycin besteht bei Infektionen der galleabführenden Wege und des Respirationstraktes, insbesondere wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen vorliegt oder es sich um penicillinresistente Keime handelt (Otten et al., 1975). Nach Hjerpe und Routen (1976) sollte Erythromycin nur zur Behandlung bakteriell bedingter Bronchopneumonien verwendet werden, die durch Sulfonamide, Penicillin G und Tetracycline nicht mehr zu beeinflussen sind.

Sulfamethazin

Sulfonamide haben einen weiten Bereich antimikrobieller Aktivität, von dem grampositive wie gramnegative Mikroorganismen erfaßt werden. Ihre Wirkungsweise kann als kompetitiver Antagonismus im Stoffwechsel der Bakterienzelle beschrieben werden, da sie die Verwertung der p-Aminobenzoessäure verhindern. Sie wirken somit bakteriostatisch. Die Entstehung resistenter Bakterienspezies korreliert mit dem Umfang des Einsatzes sulfonamidhaltiger Präparate. Die dabei erworbene Unempfindlichkeit der Mikroorganismen ist meist irreversibel. Unter den Sulfonamiden besteht Parallelresistenz. Nach oraler Applikation werden

Sulfonamide rasch resorbiert und sehr gut im Körper verteilt. Die Bindung an Serumproteine ist bei den einzelnen Sulfonamiden unterschiedlich stark, jedoch kein unmittelbares Maß für ihre Effektivität. Höchste Konzentrationen an Wirkstoff werden in Magen, Nieren und Leber erreicht. In Lunge, Milz, Herz und Muskulatur treten etwa die Hälfte der korrespondierenden Serumkonzentrationen auf. Sulfonamide werden zum Teil in der Leber metabolisiert, wobei in erster Linie Acetylderivate entstehen, die durch Auskristallisation im Tubulusapparat der Nieren zu schweren Störungen führen können. Auch der nicht-metabolisierte Anteil der Sulfonamide wird renal ausgeschieden. Hierbei passieren große Mengen des Wirkstoffs die harnableitenden Wege. Deshalb sind Sulfonamide gut bei der Therapie von Harnwegsinfektionen verwendbar. Die vielfältigen Nebenwirkungen der Sulfonamide erfordern allerdings eine sorgfältige Indikation und Überwachung der Therapie (Otten et al., 1975). Sulfamethazin wird nach oraler Applikation bei Rindern rasch resorbiert, was allerdings eine intakte Vormagenmotorik voraussetzt, da Sulfonamide die Pansenschleimhaut nicht passieren können (Bevill u. Huber, 1977; Dirksen, 1981). Die relativ langsame Ausscheidung von Sulfamethazin und der hohe Grad der Löslichkeit seiner Metaboliten im Tubulusapparat, der einer verhängnisvollen Auskristallisation in den Nieren vorbeugt, weist Sulfamethazin als ein relativ sicheres und wirkungsvolles Sulfonamid aus (Bevill u. Huber, 1977). Sulfamethazin steht als wasserlösliches Pulver oder in Form von Boli, aus denen es verzögert freigesetzt wird, zur oralen Applikation bei Rindern zur Verfügung. Die Verabreichung des Pulvers führt rasch zu höheren Serumkonzentrationen als die der Boli. Jedoch weist Sulfamethazin bei Verabreichung in Pulverform kürzere Halbwertszeiten auf (Tab. VII). Durch die Applikation von Sulfamethazin-Boli kommt es zu keinen ins Gewicht fallenden Verschiebungen innerhalb der Pansenflora und zu keiner Beeinträchtigung der Vormagenfunktion. Auch andere Unverträglichkeitsreaktionen werden nicht beobachtet (Berner et al., 1981).

Tabelle VII : Zusammenfassung der Ergebnisse bisheriger Untersuchungen über Blutspiegel nach einmaliger Verabreichung von Sulfamethazin (Sulf) und Sulfonamid-Trimethoprim (SuTr) in verschiedener Dosierung und Applikationsart beim Rind

Präparat	Appl.	Dosis	Serumkonzentrationen (µg/ml) zur Zeit (Std.) p. appl.										Autor
			2	6	12	24	30	36	48	72	96	120	
SulfBoli	oral	330-440mg/kg	57	142	184	198	196	180	174	129	63	28	5
SulfPulv	"	450mg/kg	290	359	339	218	191	153	92	18	3,4	1,1	5
Sulf	"	150mg/kg	-	-	100	50	-	-	-	-	-	-	7
SuTr	im./iv.	25mg/kg	-	5	4	1	-	-	-	-	-	-	7

SulfBoli = Sulfamethazin-Boli, SulfPulv = Sulfamethazin-Pulver

Trimethoprim - Sulfonamid - Kombination

Trimethoprim besitzt ein breites Wirkungsspektrum und ist antibakteriell wirksam gegen grampositive und gramnegative Mikroorganismen. Es wirkt bakteriostatisch durch Hemmung der Reduktion der Folsäure und greift so etwas später als die Sulfonamide in denselben Synthesekreis ein. Sulfonamide und Trimethoprim wirken auf diese Weise synergistisch, so daß eine Wirkungssteigerung in vitro und vivo eintritt, wenn sie in Kombination verwendet werden (Barnett u. Bushby, 1970). Bakterielle Resistenzen entwickeln sich gegenüber Trimethoprim analog seiner Anwendungsbreite (Otten et al., 1975) und häufig unter der Behandlung (Pilloud, 1982). Unverträglichkeiten sind bei der Therapie mit trimethoprimhaltigen Präparaten zwar möglich, da der Wirkstoff auch eine gewisse Affinität zu den entsprechenden Zellenzymen des Makroorganismus aufweist, doch ist diese Affinität weitaus geringer als zu denen der Mikroorganismen. Deshalb ist Trimethoprim in therapeutischer Dosierung wenig toxisch. Zudem erlaubt die synergistische Wirkung von Trimethoprim und Sulfonamiden eine niedrige Dosierung entsprechender Kombinationspräparate. Trimethoprim - Sulfadoxin wird nach parenteraler Applikation rasch resorbiert (Barnett u. Bushby, 1970). Die Gewebeverteilung der Trimethoprim-Komponente ist gut, wobei in der Lunge und im Bronchialsekret Konzentrationen erreicht werden, die ein Mehrfaches der korrespondierenden Serumkonzentrationen betragen können (Tab. VII) (Barnett u. Bushby, 1970; Pilloud, 1982). Nach Barnett und Bushby (1970) ist Sulfadoxin aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften das am meisten geeignete "Begleitsulfonamid" für Trimethoprim, insbesondere zur intramuskulären Applikation bei Großtieren. Pilloud (1982) dagegen hält Sulfadoxin zur Kombination mit Trimethoprim für ungeeignet, da es eine längere Halbwertszeit als Trimethoprim beim erwachsenen Rind aufweist und es dadurch zur Kumulation der Sulfonamidkomponente im Organismus

kommt. Die Halbwertszeit von Trimethoprim beim erwachsenen Rind gibt Pilloud (1982) mit 1,2 Stunden an, und er hält die Zusammensetzung Trimethoprim : Sulfadoxin im Verhältnis 1 : 5 in den handelsüblichen Präparaten für völlig willkürlich. Sulfamethoxazol und Sulfadiazin (Pilloud, 1982) sind für diesen Zweck besser geeignet. Wie die Sulfonamidkomponente wird Trimethoprim zum größten Teil unverändert mit dem Harn ausgeschieden (Otten et al., 1975; Pilloud, 1982). Eine Indikation für eine Trimethoprim-Sulfonamid-Kombination liegt bei Harnwegsinfektionen, Bronchitiden und Bronchopneumonien vor (Barnett u. Bushby, 1970; Pilloud, 1982).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Material und Methodik

Entnahme von Nasen- und Lungenschleim für die bakteriologische Untersuchung: Die Nasen- und Lungenschleimproben wurden während eines Zeitraumes von drei Monaten von Kälbern und Jungtieren gewonnen, die akut oder chronisch an Enzootischer Bronchopneumonie erkrankt oder bereits daran gestorben waren. Viele der Tiere waren zu diesem Zeitpunkt vorbehandelt, doch waren nur selten genauere Angaben über die bereits unternommenen Therapieversuche in Erfahrung zu bringen. Von jedem Tier wurde eine Nasen- und Lungenschleimprobe entnommen. Zur Gewinnung von Nasenschleim wurde ein steriles Wattestäbchen in einem Plexiglasröhrchen herkömmlicher Fabrikationsart verwendet. Lungenschleim wurde auf dem Weg der transtrachealen Punktion mit Instillation und anschließender Aspiration physiologischer Kochsalzlösung gewonnen (Dirksen u. Stöber, 1982). Verendete Tiere wurden seziiert und Teile des entzündlich veränderten Lungengewebes in sterile Gefäße verbracht.

Bakteriologische Untersuchung und Auswertung der Nasen- und Lungenschleimproben sowie des Autopsiematerials

Spätestens vier Stunden nach der Entnahme wurden die Proben auf Columbia-Blutagar ausgestrichen und für 24 Stunden bei 37° C bebrütet. *Pasteurella* spp. und *Corynebacterium pyogenes* wurden nach den herkömmlichen bakteriologischen Methoden identifiziert (Eisenberg u. Cavanaugh, 1974; Carter, 1973) und die Anzahl der gewachsenen Kolonien registriert. Andere Keime, die ebenfalls auf dem Nährboden wuchsen, wie z.B. Streptokokken und coliforme Keime, ließen je nach der Anzahl ihrer Kolonien einen Rückschluß auf den Grad der Verschmutzung der Probe zu. Daraufhin wurden

nur Stämme von *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica* und *Corynebacterium pyogenes* auf Blutagar-Nährboden überimpft, die in größerer Anzahl und ohne größere Begleitflora gewachsen waren. Wurde aus der Nasen- und aus der Lungenschleimprobe desselben Tieres die gleiche Keimart isoliert, so wurde jeweils nur ein Stamm aufbewahrt. Jedes so gewonnene Isolat wurde gekennzeichnet, im Kühlraum aufbewahrt und alle zwei Wochen auf einen frischen Nährboden überimpft.

Prüfung der Sensibilität der isolierten Stämme von *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica* und *Corynebacterium pyogenes* gegenüber verschiedenen antibakteriellen Substanzen im Agar-Diffusionstest (Blättchentest) in vitro

Die Prüfung der Sensibilität der isolierten Keime gegenüber den antibakteriellen Wirkstoffen Penicillin (10 IE), Ampicillin (10µg), Streptomycin (10µg), Neomycin (30µg), Kanamycin (30µg), Erythromycin (15µg), Tetracyclin (30µg), Chloramphenicol (30µg), Sulfamethoxazol (25µg) und Sulfamethoxazol-Trimethoprim (25µg) wurde zunächst im Agar-Diffusionstest nach den Richtlinien des Normenausschusses Medizin (1976 und 1981) durchgeführt. Bei diesem Test diffundiert aus einem Wirkstoffträger in Form eines Papierblättchens das Antibiotikum bzw. Chemotherapeutikum in den festen Nährboden, auf den es aufgelegt wurde. Ist dieser Nährboden gleichzeitig mit Bakterien beimpft worden, entstehen nach Bebrütung um die Blättchen herum wachstumsfreie Zonen, sogenannte Hemmhöfe, deren Größe einen groben Rückschluß auf die Empfindlichkeit der betreffenden Bakterien gegenüber der antibakteriellen Substanz zuläßt. Als Nährboden diente Mueller-Hinton Agar in vorgeschriebener Schichtdicke, und als Wirkstoffträger wurden Blättchen der Firma "Oxoid", Großbritannien, verwendet. Zur Einordnung der einzelnen Stämme in die Bewertungsstufen "empfindlich - unempfindlich" nach Größe der Hemmhofdurchmesser wurden im Falle des

Penicillin G, Ampicillin, Erythromycin, Tetracyclin und des Chloramphenicol die Angaben des Normenausschusses Medizin (1976 u. 1981) und im Fall des Sulfamethoxazol, des Trimethoprim - Sulfamethoxazol, des Streptomycin, des Kanamycin und des Neomycin des National Committee for Clinical Laboratory Standards (1981) herangezogen.

Prüfung der Sensibilität der isolierten Stämme von *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica* und *Corynebacterium pyogenes* gegenüber antibakteriellen Substanzen durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration in vitro

Die Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration der antibakteriellen Wirkstoffe Penicillin G, Oxytetracyclin, Chloramphenicol, Erythromycin, Sulfamethazin und Sulfadoxin - Trimethoprim (5 + 1) für die isolierten Stämme wurde mit der Agar-Verdünnungsmethode nach den Vorschriften des Normenausschusses Medizin (1976 u. 1981) durchgeführt. Hierbei wurden zunächst feste Nährböden aus Mueller-Hinton Agar mit abgestuften Wirkstoffkonzentrationen hergestellt. Diese wurden dann mit den Suspensionen der zu prüfenden Keime mit Hilfe eines Multipoint-Inoculators (AM 80 Automatic Inoculator, Dynatch Deutschland GmbH, Plochingen) punktförmig beimpft und bei 37° C 16-20 Stunden bebrütet. Je nach der Empfindlichkeit der einzelnen Stämme dem Wirkstoff gegenüber, der in den Nährboden eingegossen war, stellten die Keime ihr Wachstum bei einer bestimmten Konzentrationsstufe des Medikamentes ein. Die niedrigste Wirkstoffkonzentration, die auf der Agarplatte ein makroskopisch sichtbares Wachstum der Bakteriensuspension verhinderte, wurde als Minimale Hemmkonzentration registriert. Die Bakteriensuspension, das sogenannte Inokulum, enthielt 10^7 Keime/ml und wurde aus einer Bouillonkultur entnommen, die 20 Stunden bei 37° C bebrütet worden war. Bei der Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentrationen der beiden

Sulfonamid-Präparate wurde ein Inokulum von 10^5 - 10^6 Keime/ml verwendet (Dornbusch et al., 1980). Als Testsubstanzen dienten Oxytetracyclin - Hydrochlorid, Penicillin - Kalium, Chloramphenicol, Erythromycin - Thiocyanat, Sulfamethazin und ein Gemisch aus Sulfadoxin und Trimethoprim im Verhältnis 5 + 1. Insgesamt wurden die Minimalen Hemmkonzentrationen von Oxytetracyclin, Penicillin G, Chloramphenicol, Sulfamethazin, Sulfadoxin und Trimethoprim für 44 Stämme von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* und für 10 Stämme von *Corynebacterium pyogenes* bestimmt und von Erythromycin für 20 Stämme von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* und für 10 Stämme von *Corynebacterium pyogenes*.

Ergebnisse

Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung

Es wurden insgesamt 49 Stämme der Gattung *Pasteurella* aus dem Untersuchungsmaterial isoliert. 31 Stämme gehörten der Art *Pasteurella multocida*, 18 Stämme der Art *Pasteurella haemolytica* an. Ferner wurden 10 Stämme von *Corynebacterium pyogenes* isoliert.

Antibakterielle Empfindlichkeit der Stämme von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* gegenüber verschiedenen antibakteriellen Substanzen im Blättchentest

5 der 49 *Pasteurella*-Stämme, also 10,2 %, verhielten sich gegenüber allen antibakteriellen Substanzen empfindlich. Über die Hälfte der Stämme war resistent gegenüber mehr als 3 der insgesamt 10 zur Testung verwendeten Antibiotika und Chemotherapeutika (Tab. IX). Mehr als zwei Drittel der Pasteurellen verhielten sich resistent gegenüber Sulfamethoxazol (77,6 %) und fast ebenso viele gegenüber Streptomycin (75,5 %). Mehr als die Hälfte (53,1 %) der Stämme war gegenüber Oxytetracyclin unempfindlich. Ein Drittel (36,7 %) der *Pasteurella*-Stämme verhielt sich gegenüber Chloramphenicol und Neomycin (32,7 %) resistent, ein Viertel (24,5 %) gegenüber Kanamycin und ebenso viele jeweils gegenüber Penicillin G und Ampicillin. Gegenüber Sulfon.-Trimethoprim waren 2,0 % der Stämme unempfindlich und gegenüber Erythromycin traten keine Resistenzen auf (Tab. VIII). Unter den 49 Stämmen traten 17 verschiedene Resistenzmuster auf (Tab. IX).

Tabelle VIII : Ergebnisse der Prüfung der Sensibilität von 49 Stämmen von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* sowie von 10 Stämmen von *Corynebacterium pyogenes* im Blättchen-test in vitro

<u>Antibakt.</u> <u>Substanz</u>	<u>Anzahl der resistenten Stämme in %</u>	
	<u>Pasteurella spp.</u>	<u>Corynebacterium pyogenes</u>
Penicillin G	24,5 (0 / 66,7) ¹⁾	0
Ampicillin	24,5 (0 / 66,7)	0
Streptomycin	75,5 (64,5 / 94,4)	100
Neomycin	32,7 (32,2 / 33,3)	10
Kanamycin	24,5 (29,0 / 16,7)	0
Erythromycin	0 (0 / 0)	80
Oxytetracyclin	53,1 (32,3 / 88,9)	80
Chloramphenicol	36,7 (38,7 / 33,3)	0
Sulfamethoxazol	77,6 (67,7 / 94,4)	100
Sulf.-Trimethoprim	2,0 (0 / 5,6)	100

1) Erste Zahl in der Klammer = Anzahl der resistenten Stämme von *Pasteurella multocida* in %; zweite Zahl in der Klammer = Anzahl der resistenten Stämme von *Pasteurella haemolytica* in %

Tabelle IX : Resistenzmuster für 49 Stämme von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica*

Pen	Amp	Str	Neo	Kan	Ery	Tc	Sulf	Su.-Tr	Chl	Anzahl der Stämme
S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	5
S	S	R	S	S	S	S	S	S	R	1
S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	2
S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	4
S	S	R	S	S	S	S	R	S	S	8
S	S	R	R	S	S	S	R	S	S	1
S	S	R	S	S	S	S	R	S	R	1
S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	1
S	S	R	S	S	S	R	R	S	R	1
S	S	S	R	R	S	R	S	S	R	2
S	S	R	R	R	S	S	R	S	R	1
S	S	R	R	R	S	R	R	S	R	9
S	S	R	R	S	S	R	R	S	R	1
R	R	R	S	S	S	R	R	S	S	10
R	R	R	R	S	S	R	R	R	R	1
R	R	R	R	S	S	R	R	S	S	1

Antibakterielle Empfindlichkeit der Stämme von *Corynebacterium pyogenes* gegenüber verschiedenen antibakteriellen Substanzen im Blättchentest

Jeder der Stämme von *Corynebacterium pyogenes* verhielt sich gegenüber mehreren Antibiotika bzw. Chemotherapeutika resistent; es traten fünf verschiedene Resistenzmuster auf (Tab. X). Alle Stämme waren gegenüber Streptomycin, Sulfamethoxazol und Sulfamethoxazol-Trimethoprim unempfindlich. 80 % der Stämme erwiesen sich als resistent gegenüber Erythromycin und die gleiche Anzahl gegenüber Oxytetracyclin. Ein Stamm war gegenüber Neomycin unempfindlich. Gegenüber Penicillin G, Ampicillin, Kanamycin und Chloramphenicol traten keine Resistenzen auf (Tab. VIII).

Ergebnisse der Prüfung der Sensibilität der isolierten Stämme von *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica* und *Corynebacterium pyogenes* gegenüber Oxytetracyclin, Penicillin G, Chloramphenicol, Erythromycin, Sulfamethazin und Sulfadoxin - Trimethoprim (5 + 1) durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentrationen *in vitro*

Oxytetracyclin bewirkte in einer Konzentration von 2,0 µg/ml bei weniger als einem Viertel (20,5 %) der Stämme von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* ein Wachstumshegung, in einer Konzentration von 4 µg/ml bei weiteren sieben Stämmen (16 %). Die Minimalen Hemmkonzentrationen für die übrigen Stämme lagen bei ≥ 32 µg/ml. Chloramphenicol hemmte das Wachstum von über der Hälfte der *Pasteurella* Stämme in einer Konzentration von 1,0 µg/ml, das fast aller übrigen in einer Konzentration von ≥ 16 µg/ml. Durch Penicillin G in einer Konzentration von 0,25 IE/ml wurden zwei Drittel (68,2 %) der Stämme am Wachstum gehemmt, weitere fünf Stämme (11,4 %) in einer Konzentration von 0,5 - 1,0 IE/ml und die übrigen (20,5 %) bei einer

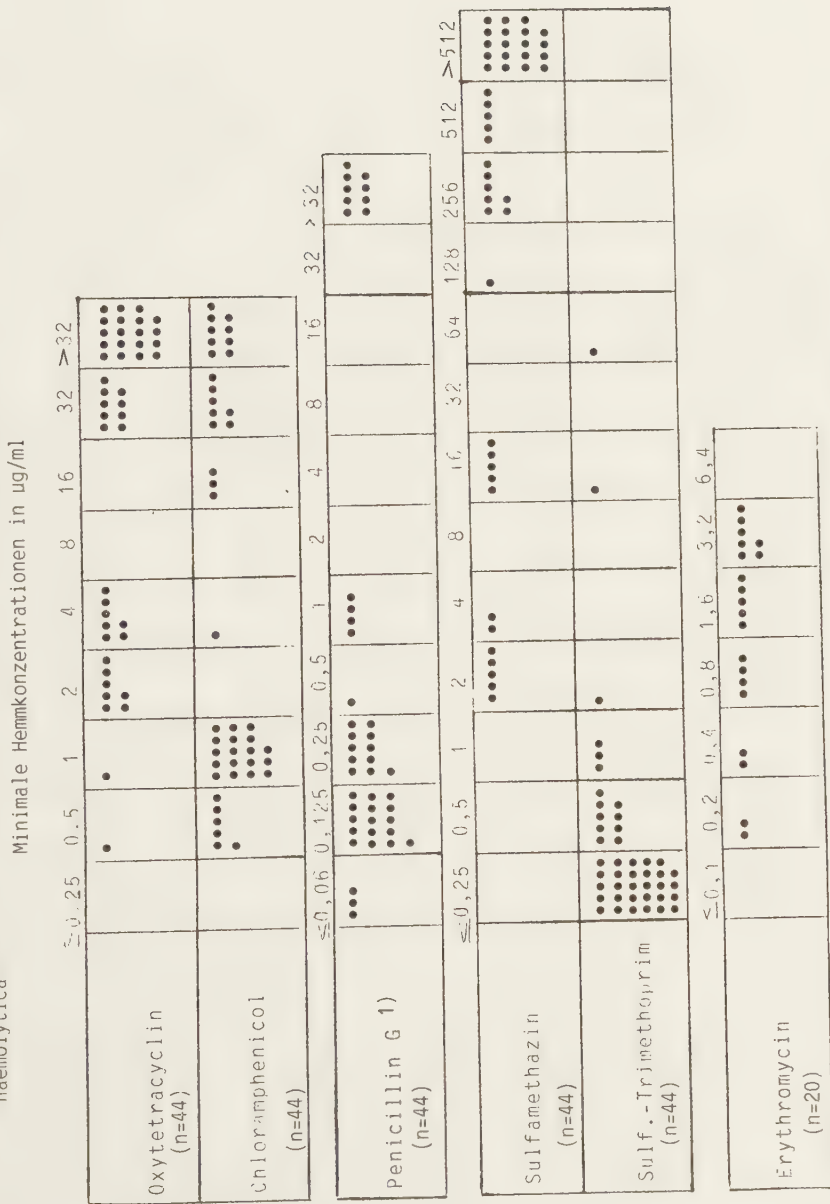
Konzentration von mehr als 32 IE/ml. Für ein Viertel (27,3 %) der Stämme lag die Minimale Hemmkonzentration von Sulfamethazin bei 16 µg/ml, für ein weiteres Viertel (29,5 %) bei 128-512 µg/ml und für über die Hälfte der Stämme bei mehr als 512 µg/ml. Das Sulfadoxin - Trimethoprim Gemisch (5 + 1) bewirkte in einer Konzentration von 0,25 µg/ml bei zwei Drittel der Pasteurellen eine Wachstumshemmung und bei nahezu allen übrigen Stämmen in einer Konzentration von 0,5-2,0 µg/ml. Über ein Drittel der Pasteurellen wurden von Erythromycin in einer Konzentration von 0,8 µg/ml am Wachstum gehindert, die Minimalen Hemmkonzentrationen für die übrigen Stämme lagen bei 1,6-3,2 µg/ml (Abb. 1).

Sulfamethazin und Sulfadoxin - Trimethoprim (5 + 1) bewirkten in keiner Konzentrationsstufe eine Wachstumshemmung der Stämme von *Corynebacterium pyogenes*. Von Erythromycin wurden nur zwei Stämme bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml in ihrem Wachstum gehemmt, alle übrigen auch bei den höchsten Konzentrationen nicht. Die Minimalen Hemmkonzentrationen von Oxytetracyclin lagen für 8 der 10 Stämme bei 32 µg/ml und die von Chloramphenicol für über drei Viertel bei 2,0 µg/ml. Penicillin G bewirkte in einer Konzentration von 0,06 IE/ml eine Wachstumshemmung bei allen Stämmen von *Corynebacterium pyogenes* (Abb. 2).

Tabelle X : Resistenzmuster gegenüber den geprüften antibakteriellen Substanzen für 10 Stämme von *Corynebacterium pyogenes*

Pen	Amp	Str	Neo	Kan	Ery	Otc	Chl	Sulf	Sulf	Trim	Anzahl der Stämme in %
S	S	R	R	S	S	R	S	R	R		10
S	S	R	S	S	R	R	S	R	R		10
S	S	R	S	S	R	S	S	R	R		10
S	S	R	S	S	S	S	S	R	R		10
S	S	R	S	S	R	R	S	R	R		60

Abb. 1 : Minimale Hemmkonzentrationen der geprüften Substanzen für *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica*



• = ein einzelner Stamm von *Pasteurella multocida* oder *Pasteurella haemolytica*

1) = IE/ml

Abb. 2 : Minimale Hemmkonzentrationen der geprüften Substanzen für *Corynebacterium pyogenes*
Minimale Hemmkonzentrationen in µg/ml

Oxytetracyclin (n=10)	≤0,25	0,5	1	2	4	8	16	32
							••	•••• ••
Chloramphenicol (n=10)	≤0,25	0,5	1	2	4	8	16	32
			••	•••• ••				
Penicillin G 1)	≤0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8
	••••• •••••							
Erythromycin (n=10)	≤0,1	0,2	0,4	0,8	1,6	3,2	6,4	>6,4
	••							•••• ••
Sulfamethazin (n=10)	≤2	4	8	16	32	64	128	
								•••• ••••
Sulf.-Trimethoprim (n=10)	≤0,5	1	2	4	8	16	32	>32
								•••• ••••

• = ein einzelner Stamm von *Corynebacterium pyogenes*

1) = IE/ml

Tabelle XI : Zusammenfassung der Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung von 44 bzw. 49 Stämmen von *Pasteurella* spp. mit dem Agar-Diffusionstest und durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentrationen

Antibakterielle Substanz	Anzahl der geprüften Stämme	Anzahl der resistenten Stämme in %			
		MHK-Bestimmung	Grenzwert resistent (ug/ml)	Blättchen-Diffusions-test	Grenzwert resistent (mm)
Penicillin G	44	20,5	8 ¹⁾		
Oxytetracyclin	44	63,6	4 ¹⁾		
Chloramphenicol	44	43,2	8 ¹⁾		
Sulfamethazin	44	54,5	256 ²⁾		
Trimethoprim/ Sulfadoxin	44	2,3	32 ³⁾		
Ampicillin	49			24,5	14 ¹⁾
Streptomycin	49			75,5	11 ²⁾
Neomycin	49			32,7	12 ²⁾
Kanamycin	49			24,5	13 ²⁾
Erythromycin	49			0	17 ¹⁾

1) nach DIN 58940, 1981

2) nach NCCLS, 1981

3) nach DORNBUSCH und GEZELIUS (Chemotherapy 26, 418, 1980)



Korrelation zwischen den MHK-Werten aus dem Agar-Verdünnungstest und den Hemmhofdurchmessern im Blättchentest - Darstellung von Regressionslinien für *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica*

In Form der nachfolgenden Regressionslinien sind die Wechselbeziehungen zwischen den Ergebnissen aus den beiden Testverfahren dargestellt.

r bezeichnet den Korrelationskoeffizienten

Abb. 3 : Korrelation zwischen den Ergebnissen der MHK-Bestimmung und denen des Blättchentestes bei der Prüfung der Empfindlichkeit von *Pasteurella haemolytica* und *Pasteurella multocida* gegenüber Erythromycin

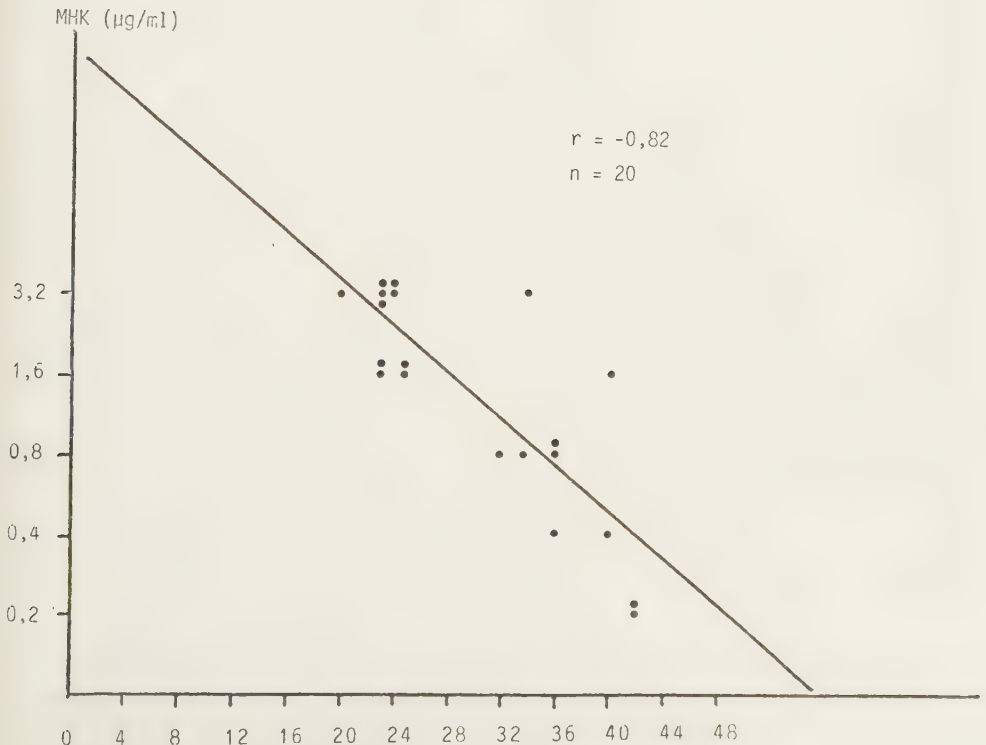


Abb. 4 : Korrelation zwischen den Ergebnissen der MHK-Bestimmung und denen des Blättchentestes bei der Prüfung der Empfindlichkeit von *Pasteurella haemolytica* und *Pasteurella multocida* gegenüber Oxytetracyclin

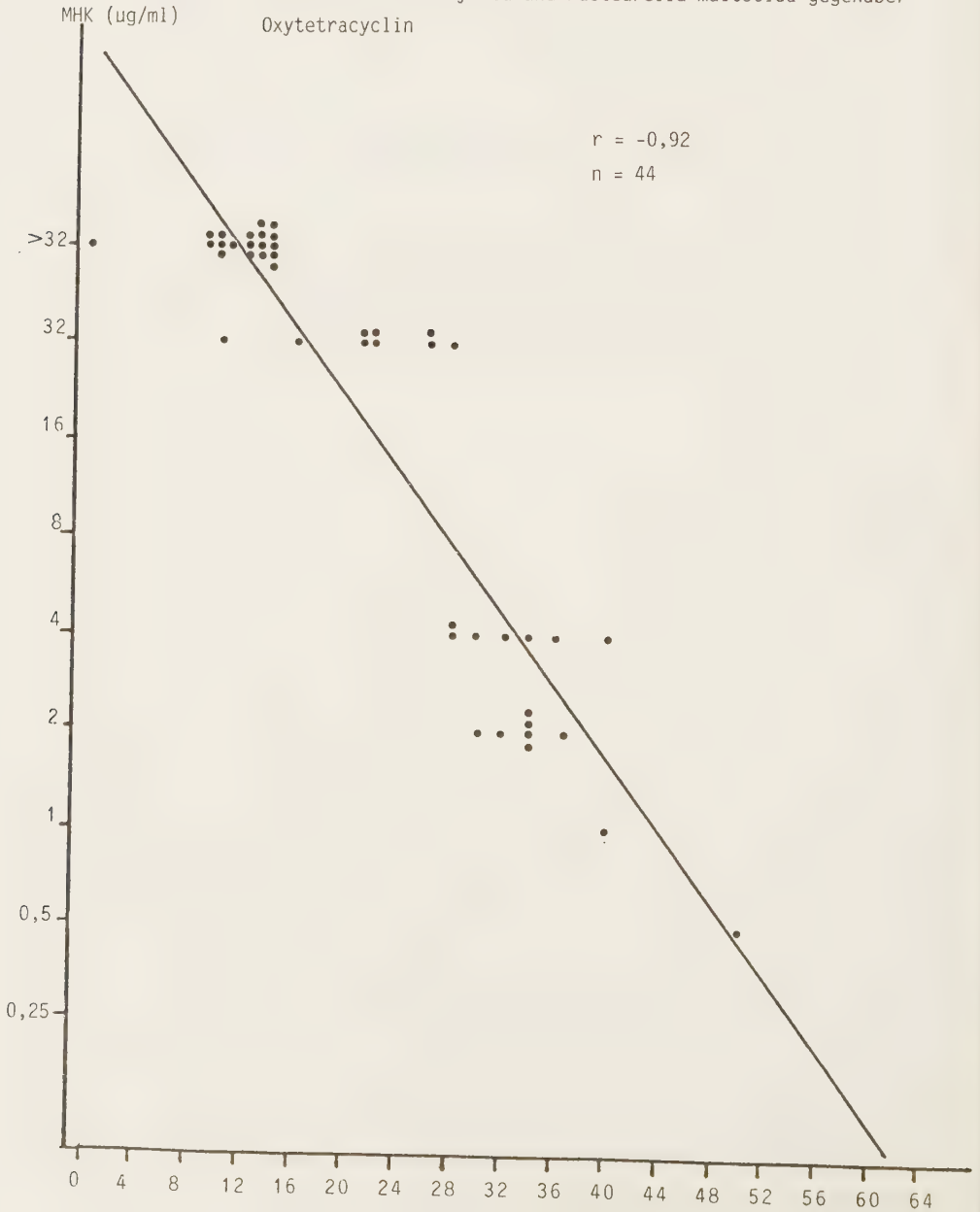


Abb. 5: Korrelation zwischen den Ergebnissen der MHK-Bestimmung und denen des Blättchentestes bei der Prüfung der Empfindlichkeit von *Pasteurella haemolytica* und *Pasteurella multocida* gegenüber Penicillin G

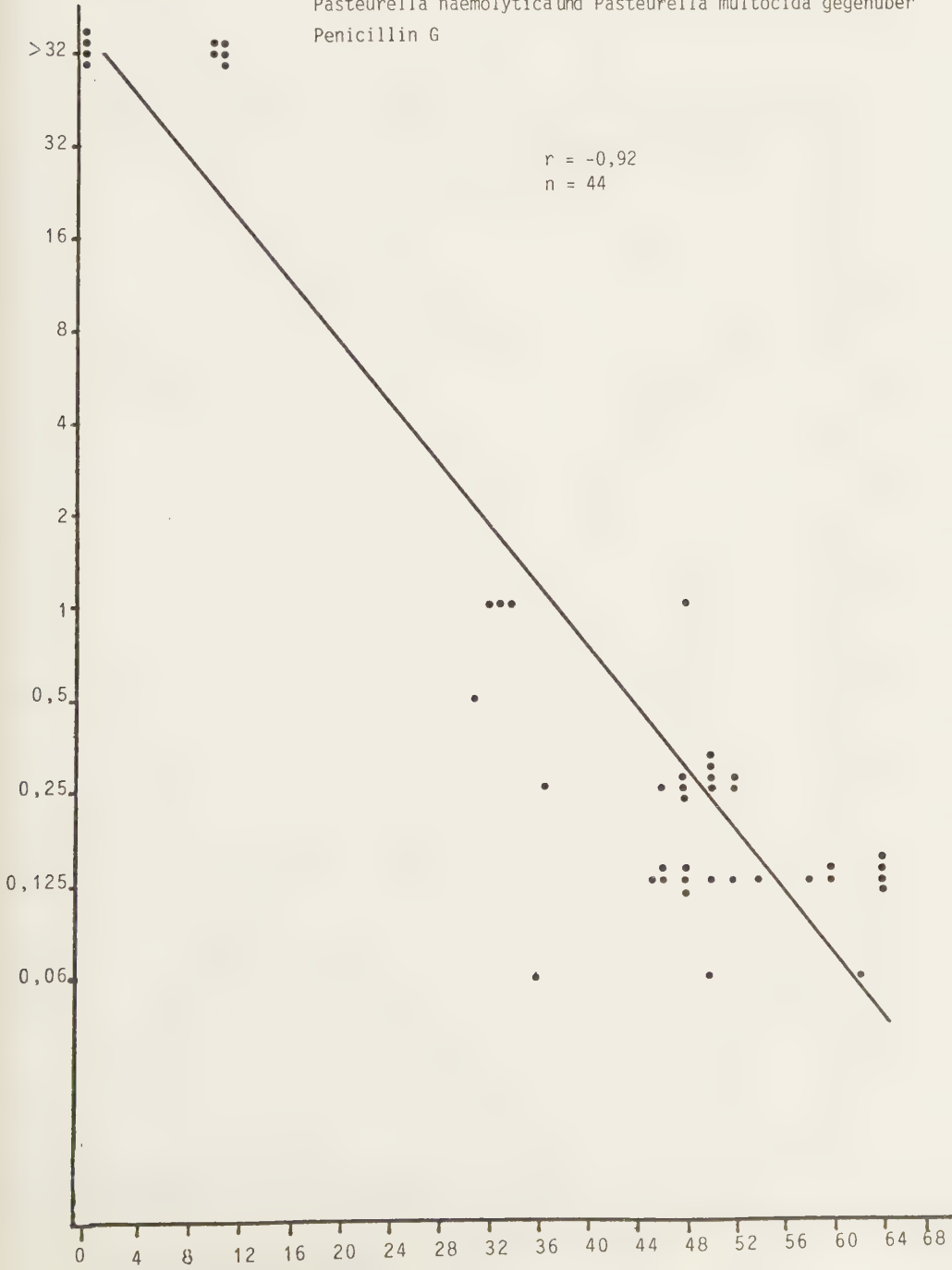


Abb. 6 : Korrelation zwischen den Ergebnissen der MHK-Bestimmung und denen
des Blättchentestes bei der Prüfung der Empfindlichkeit von *Pasteurella haemolytica* und *Pasteurella multocida* gegenüber Chloramphenicol

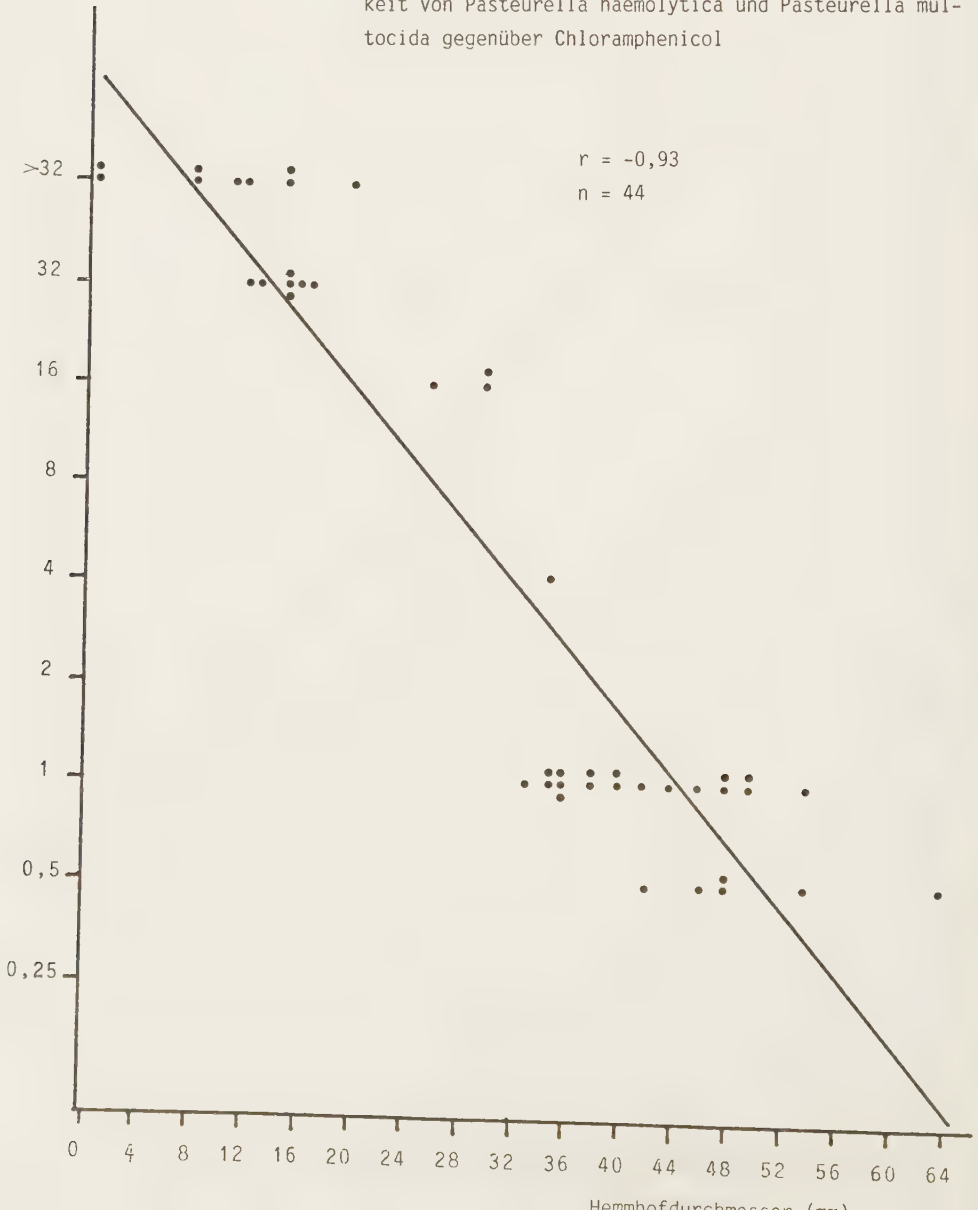


Abb.7 : Korrelation zwischen den Ergebnissen der MHK-Bestimmung und denen des
Blättchentestes bei der Prüfung der Empfindlichkeit
von *Pasteurella haemolytica* und *Pasteurella multocida*
gegenüber Sulfamethazin

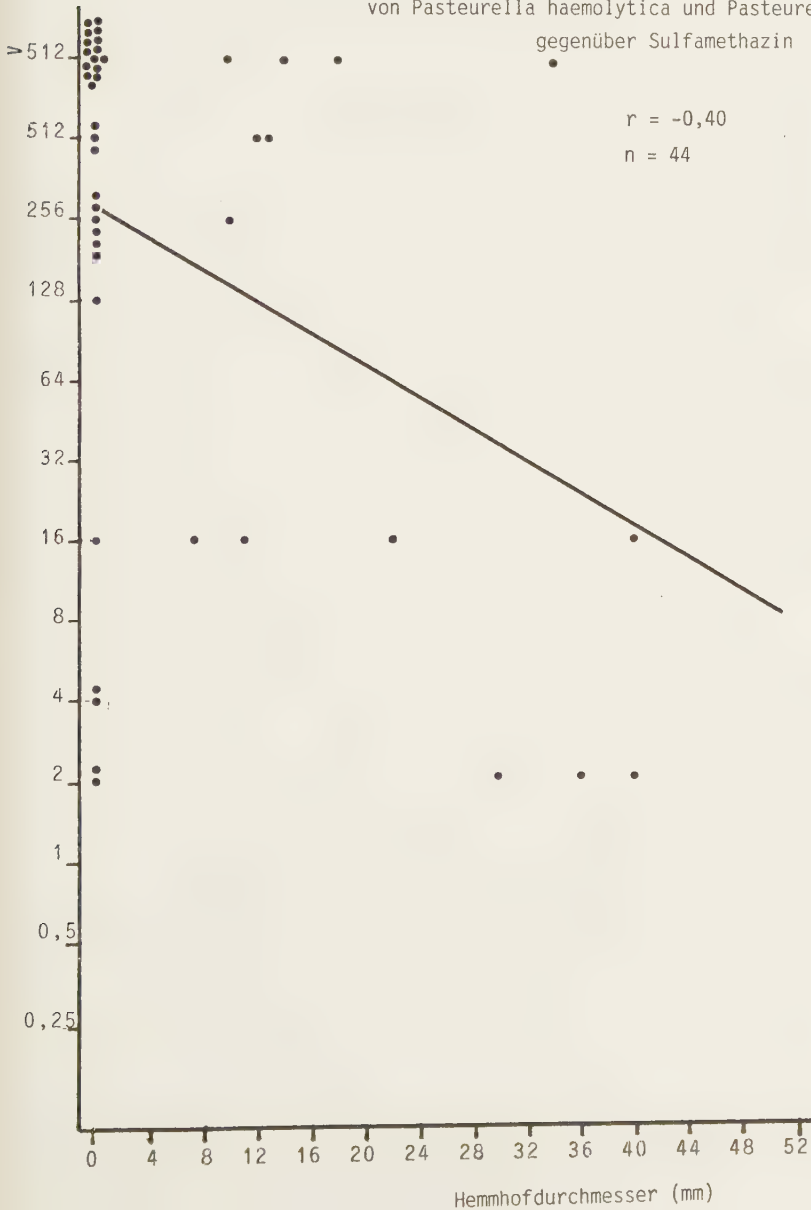
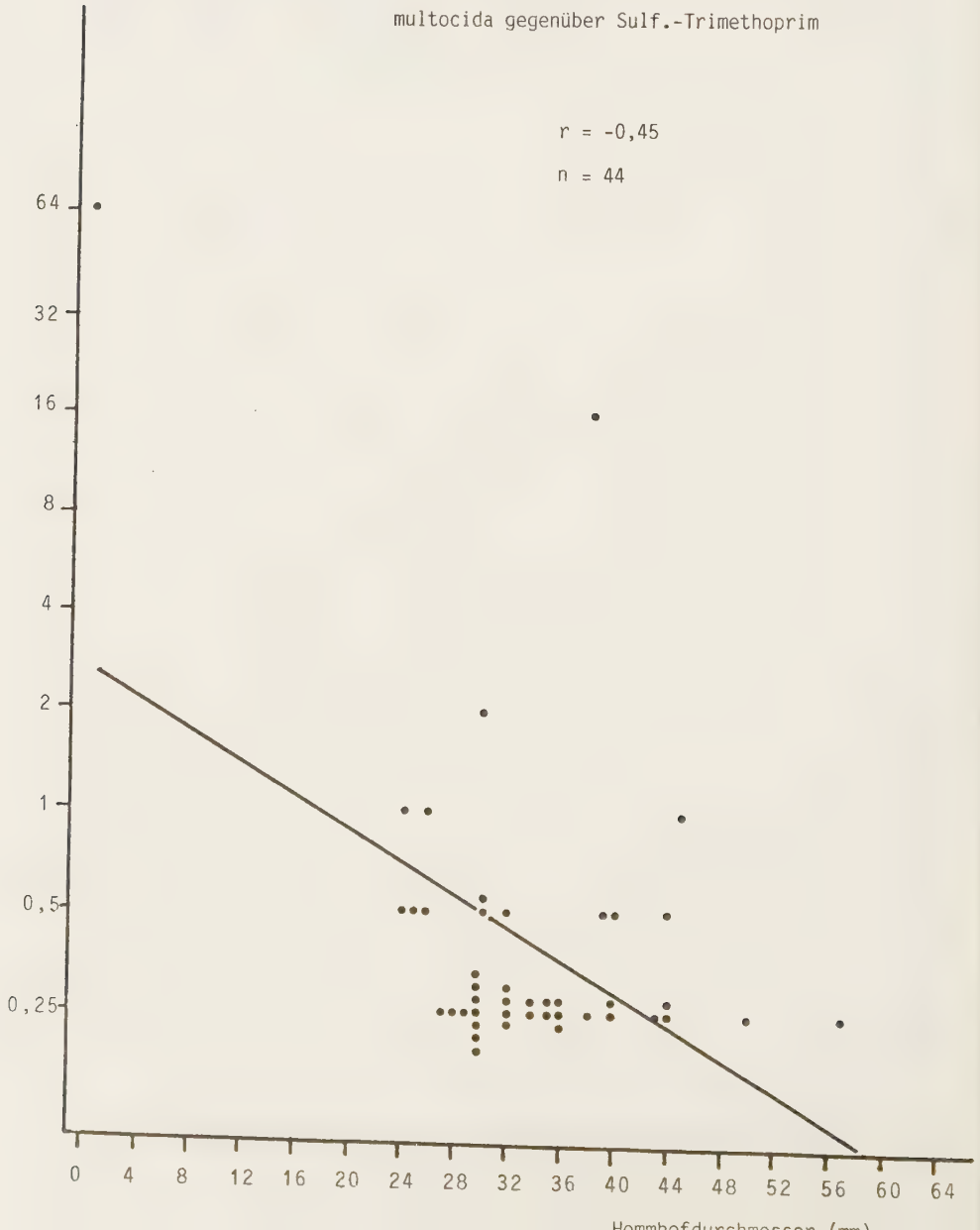


Abb.8 : Korrelation zwischen den Ergebnissen der MHK-Bestimmung und denen des Blättchentestes bei der Prüfung der Empfindlichkeit von *Pasteurella haemolytica* und *Pasteurella multocida* gegenüber Sulf.-Trimethoprim



Korrelation zwischen den MHK-Werten aus dem Agar-Verdünnungstest und den Hemmhofdurchmessern im Blättchentest für *Corynebacterium pyogenes*

Tabelle XII: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK in µg/ml) mit den zugehörigen Hemmhofdurchmessern (HH in mm) im Blättchentest für *Corynebacterium pyogenes*

	OTC	PenG ¹⁾	CAP	Eryth.	Sulf.	SuTrim
	MHK/HH	MHK/HH	MHK/HH	MHK/HH	MHK/HH	MHK/HH
1	32/15	0,06/44	1/40	0,1/48	128/0	32/0
2	32/14	" /50	2/44	6,4/ 0	" /"	" /"
3	32/20	" /52	2/42	" / "	" /"	" /"
4	16/24	" /44	1/40	0,1/44	" /"	" /"
5	16/10	" /54	2/42	6,4/ 0	" /"	" /"
6	32/0	" /45	2/37	" / "	" /"	" /"
7	32/0	" /39	2/33	" / "	" /"	" /"
8	32/0	" /50	2/34	" / "	" /"	" /"
9	32/0	" /40	2/35	" / "	" /"	" /"
10	32/14	" /52	2/42	" / "	" /"	" /"

1) MHK in IE/ml

Durchschnittliche Hemmhofdurchmesser (mm) mit Standardabweichung:

OTC : 9,7 ± 9,14

PenG: 47,0 ± 5,3

CAP : 38,9 ± 3,87

Eine gute Korrelation zwischen den beiden Testverfahren besteht für Penicillin G, Chloramphenicol, Erythromycin, Sulfamethazin und Sulfadoxin-Trimethoprim. Schlecht korreliert waren die Ergebnisse der beiden Testverfahren für Oxytetracyclin.

DISKUSSION

Die von MacDonald et al. (1973), Chang und Carter (1976) und Fales et al. (1982) durchgeführten Empfindlichkeitsprüfungen mit dem Blättchentest geben deutlich den großen prozentualen Anteil resistenter Stämme von *Pasteurella multocida* gegenüber den verschiedensten antibakteriellen Medikamenten wieder. Lediglich gegenüber Chloramphenicol (MacDonald et al., 1973; Chang und Carter, 1976), Erythromycin und den Sulfonamiden (MacDonald et al., 1973) wiesen mehr als 90 % der überprüften Stämme eine Empfindlichkeit auf. Eine deutlich Übereinstimmung mit den Ergebnissen der eigenen Untersuchungen besteht bezüglich der Tetracycline, sowie mit den Angaben von Fales et al. (1982) bezüglich des Neomycin und von MacDonald et al. (1973) und Chang und Carter (1976) bezüglich des Streptomycin. Abweichend von den Ergebnissen dieser drei Autoren lag bei den im Rahmen dieser Arbeit getesteten Stämmen von *Pasteurella multocida* keine Resistenzentwicklung gegenüber den Penicillinen und gegenüber Erythromycin vor, dagegen waren aber weitaus mehr Stämme gegenüber Chloramphenicol und gegenüber den Sulfonamiden unempfindlich.

Die Resistenzbestimmungen für *Pasteurella haemolytica*, die von Fox et al. (1971), Chang und Carter (1976), Fales et al. (1982) und Amstutz et al. (1982) durchgeführt wurden, erbrachten ähnliche Ergebnisse wie die Untersuchungen an den Stämmen von *Pasteurella multocida*. Da Fox et al. (1971) kein standardisiertes Testverfahren anwandten, können die Ergebnisse dieser Autoren nicht mit den übrigen verglichen werden. Nach Carter (1976), Fales et al. (1982) und Amstutz et al. (1982) weisen die Stämme von *Pasteurella haemolytica* - ebenso wie die Stämme, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden - in großer Anzahl Resistenzbildung gegenüber den Penicillinen und gegenüber Streptomycin auf. Auch gegenüber Tetracyclin traten in prozentual hohem Anteil unempfindliche Stäm-

me auf, insbesondere unter dem von Amstutz et al. (1982) und dem in vorliegender Arbeit untersuchten Keimmaterial. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der eigenen Untersuchungen, erwiesen sich die von Chang und Carter (1976), Fales et al. (1982) und Amstutz et al. (1982) überprüften Stämme von *Pasteurella haemolytica* in großer Anzahl empfindlich gegenüber Chloramphenicol. Auch ist der Anteil der unempfindlichen Stämme gegenüber der Sulfonamidgruppe unter den eigenen Isolaten weitaus höher als der von Fales et al. (1982) genannte. Ebenso ist die Anzahl der Neomycin-resistenten Stämme von *Pasteurella haemolytica* im eigenen Untersuchungsmaterial höher als bei Amstutz et al. (1982).

Die Ergebnisse der umfangreichen Untersuchungen über die antibakterielle Empfindlichkeit von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* von Hjerpe und Routen (1976) gleichen den eigenen Ergebnissen im Fall der Penicilline, des Chloramphenicols, des Streptomycins und des Kanamycins; der Anteil der resistenten *Pasteurella* spp. im eigenen Untersuchungsmaterial ist bezüglich des Neomycins und Tetracyclins etwas höher und bei den Sulfonamiden sehr viel größer als bei Hjerpe und Routen (1976); dagegen traten bei den in vorliegender Arbeit untersuchten Stämmen gegenüber Erythromycin keine Resistenzen auf. Larson (1975) gibt für alle von ihm überprüften antibakteriellen Substanzen geringere Resistenzquoten für *Pasteurella haemolytica* und *Pasteurella multocida* an als Hjerpe und Routen (1976).

Corynebacterium pyogenes erwies sich sowohl bei Hjerpe und Routen (1976), als auch in den eigenen Untersuchungen als immer Penicillin-empfindlich und Sulfonamid-resistent, sowie überwiegend unempfindlich gegenüber Tetracyclin, Streptomycin und Erythromycin.

Über die weit verbreiteten und mannigfaltigen Resistenzbildungen unter den *Pasteurella* spp. hinaus ist zudem noch besondere Aufmerksamkeit der Tatsache zu widmen, daß die einzelnen Stämme viel-

fach gegenüber mehreren Antibiotika bzw. Chemotherapeutika unempfindlich waren. So berichteten Chang und Carter (1976), Amstutz et al. (1982) und Fales et al. (1982) über die verschiedenen Resistenzmuster unter den von ihnen untersuchten Stämmen. Im eigenen Material von 49 Isolaten von *Pasteurella haemolytica* und *Pasteurella multocida* konnten 17 verschiedene Resistenzmuster ausgemacht werden. Um die Bedeutung dieser Tatsache für die Praxis zu veranschaulichen, sei eine Beobachtung, die während der Versuche gemacht wurde, kurz näher beschrieben. Von einem erkrankten Jungbullen wurde ein Stamm von *Pasteurella multocida* und ein Stamm von *Pasteurella haemolytica*, die beide gänzlich verschiedene Resistenzmuster aufwiesen, isoliert. Für die Therapie nur dieses einen Tieres eines großen Mastbetriebs wären somit allein schon zwei verschiedene antibakterielle Medikamente nötig gewesen.

Aus allen bisherigen Untersuchungen geht hervor, daß Pasteurellen rasch und in großem Umfang Mehrfachresistenzen ausbilden können. Eine Erklärung für dieses Phänomen fanden Zimmermann und Hirsh (1980). In einem Ampicillin-, Tetracyclin- und Streptomycin-resistenten Stamm von *Pasteurella haemolytica* boviner Herkunft wiesen sie kleine, nicht miteinander verbundene Plasmide nach, die sie als Träger der genetischen Information für die Resistenzeigenschaften identifizierten. Amstutz et al. (1982) betonten in ihren Ausführungen, daß die so entstandenen resistenten *Pasteurella*-Spezies über viele Jahre hinweg in einer gegebenen Keimpopulation die dominante Flora repräsentieren. Das Ausmaß der Resistenzbildungen unter den *Pasteurella* spp. hängt vom Umfang des Einsatzes - insbesondere des unsachgemäßen Einsatzes - von Antibiotika bzw. Chemotherapeutika ab. Deshalb treten Resistenzen gegenüber Chloramphenicol in den Vereinigten Staaten von Amerika und in Kanada (Tab. I) in weitaus geringerer Zahl auf, als in der Bundesrepublik Deutschland, weil dieses Antibiotikum hierzulande in viel größerem Umfang zur Therapie der Enzootischen Bronchopneumonie eingesetzt wird. Umgekehrt

stellt sich die Situation im Falle des Erythromycins dar. Der weit verbreitete Gebrauch von Tetracyclinen und des Streptomycins hat nach den eigenen Untersuchungsergebnissen ebenfalls zu hohen Resistenzbildungen gegenüber diesen Substanzen geführt. Resistenzbestimmungen mit dem einfachen Blättchentest stellen somit vor Therapiebeginn eine dringliche Notwendigkeit dar.

Im Gegensatz zu *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* zeigen die Stämme von *Corynebacterium pyogenes* nach Hjerpe und Routen (1976) und den eigenen Untersuchungsergebnissen, ein uneinheitliches Verhalten. Alle überprüften Isolate waren Penicillinempfindlich. So ist diese antibakterielle Substanz bei Beteiligung dieser Keimart am Krankheitsgeschehen das Mittel der Wahl.

Die Interpretation der Ergebnisse der Testung der Sulfonamid-Empfindlichkeit sowohl der Stämme von *Pasteurella haemolytica* und *Pasteurella multocida* als auch der von *Corynebacterium pyogenes* ist problematisch. Im Testmedium dürfen keine die Sulfonamidwirkung antagonisierenden Substanzen enthalten sein. Der bei den eigenen Untersuchungen verwendete Mueller-Hinton Agar ist nach den Angaben des Normenausschusses Medizin e.V. vorgeschrieben und erfüllt diese Forderung. Fales et al. (1982) fügten dem Testagar 5 % lysiertes Pferdeblut zu, um Sulfonamidantagonisten auszuschalten. Die übrigen Autoren machen keine speziellen Angaben zur Sulfonamid-Testung. Keine Erklärung findet in den Ausführungen von MacDonald et al. (1973) und Fales et al. (1982) die Tatsache, daß die Ergebnisse der mit zwei verschiedenen Testblättchen ausgeführten Sulfonamid-Testung sehr stark voneinander abwichen (Tab. I).

Die bisher ermittelten Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) verschiedener antibakterieller Substanzen für *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica* und *Corynebacterium pyogenes* sind in Tabelle II zusammengefaßt. Darunter sind die Angaben von MacLean et al. (1949) und Gorzynski und Neter (1953) nicht in die Diskussion einbeziehbar, da in ihren Ausführungen kein genaues In-

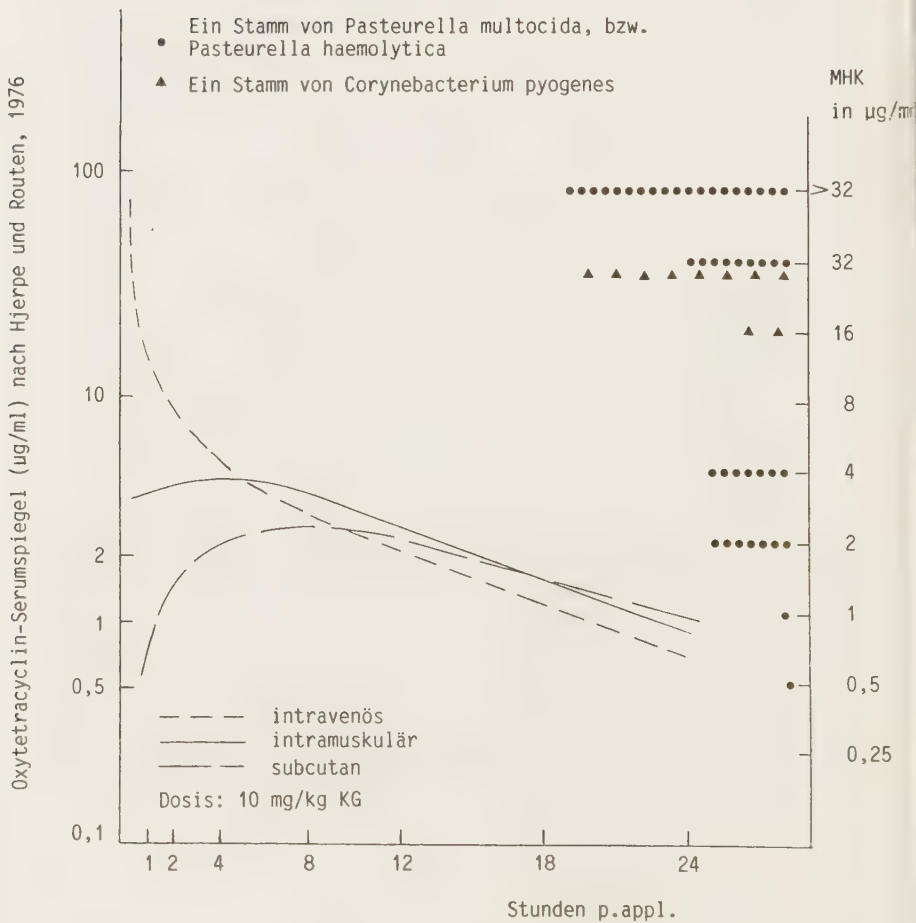
okulum genannt ist. Die Werte von Neter und Gorzynski (1950), Muysson und Carter (1959), Karlsson und Nyström (1962) und Chang und Carter (1976) für *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* sind sich weitgehend ähnlich. Im Gegensatz dazu zeigen die Ergebnisse von Hjerpe und Routen (1976), Burrows (1980) und Amstutz et al. (1982) zwar auch große Übereinstimmung, doch liegen die Werte dieser Autoren - mit Ausnahme derjenigen für Chloramphenicol - weitaus höher als die aus früheren Jahren. Somit ist deutlich eine Resistenzsteigerung unter den *Pasteurella* spp. in den letzten Jahren eingetreten. Die weniger stark angestiegenen Minimalen Hemmkonzentrationen von Chloramphenicol lassen sich - wie bei den Ergebnissen des Blättchentests - mit dem geringen Gebrauch dieses Antibiotikums in den U.S.A. und in Kanada erklären. Die in den eigenen Untersuchungen ermittelten Minimalen Hemmkonzentrationen für *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* sind im Falle des Penicillin G und des Erythromycins weitaus niedriger als die Werte von Hjerpe und Routen (1976), Burrows (1980) und Amstutz et al. (1982), was ebenfalls mit dem unterschiedlich starken Gebrauch dieser beiden Medikamente in den einzelnen Ländern erklärbar ist. Die Minimalen Hemmkonzentrationen von Tetracyclin für die *Pasteurella* spp., die Hjerpe und Routen (1976) und Amstutz et al. (1982) angeben, kommen den Werten, die in den eigenen Untersuchungen ermittelt wurden, näher als die, die Burrows (1980) veröffentlichte. Im Fall des Chloramphenicols stimmen die Minimalen Hemmkonzentrationen der vorliegenden Arbeit mit denen von Hjerpe und Routen (1976) und Burrows (1980) überein, wogegen die von Amstutz et al. (1982) ermittelten Werte niedriger sind. Die Minimalen Hemmkonzentrationen der Sulfonamide sind - wie bei Amstutz et al. (1982) - auch für die *Pasteurella* spp. des eigenen Untersuchungsmaterials sehr hoch. Auch für Sulfonamid-Trimethoprim ist eine gewisse Übereinstimmung der eigenen Ergebnisse mit denen von Burrows (1980) festzustellen. Die Minimalen Hemmkonzentrationen von Penicillin G, Tetracyclin

und Chloramphenicol für die Stämme von *Corynebacterium pyogenes* des eigenen Untersuchungsmaterials sind etwas niedriger als die Werte von Hjerpe und Routen (1976) und Burrows (1980). Die durch die vorliegende Arbeit ermittelten Zahlen von Erythromycin spiegeln, wie die von Hjerpe und Routen (1976) angegebenen, eine weitgehende Unempfindlichkeit der Mehrzahl der überprüften Stämme gegenüber diesem Antibiotikum wider, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Burrows (1980). Angaben über die Minimalen Hemmkonzentrationen von Sulfamethazin und Sulfadoxin-Trimethoprim für *Corynebacterium pyogenes* konnten in der Literatur nicht ausfindig gemacht werden, so daß folglich auch die einheitlich hohen Werte dieser Chemotherapeutika der eigenen Untersuchungen nicht mit den Testergebnissen anderer Autoren verglichen werden können. Doch kann nach den Ergebnissen des im Rahmen der eigenen Versuche zusätzlich durchgeführten Blättchentests *Corynebacterium pyogenes* als vollkommen Sulfonamid-unempfindlich eingestuft werden.

Um die in vitro ermittelten Minimalen Hemmkonzentrationen zu den Verhältnissen in vivo in Beziehung zu setzen, vergleicht man üblicherweise die Minimalen Hemmkonzentrationen mit den erreichbaren Serumkonzentrationen des entsprechenden Medikamentes. Eine Übersicht über die auftretenden Blutspiegel bei Rindern nach Applikation der verschiedenen antibakteriellen Substanzen geben die Tabellen III - VII.

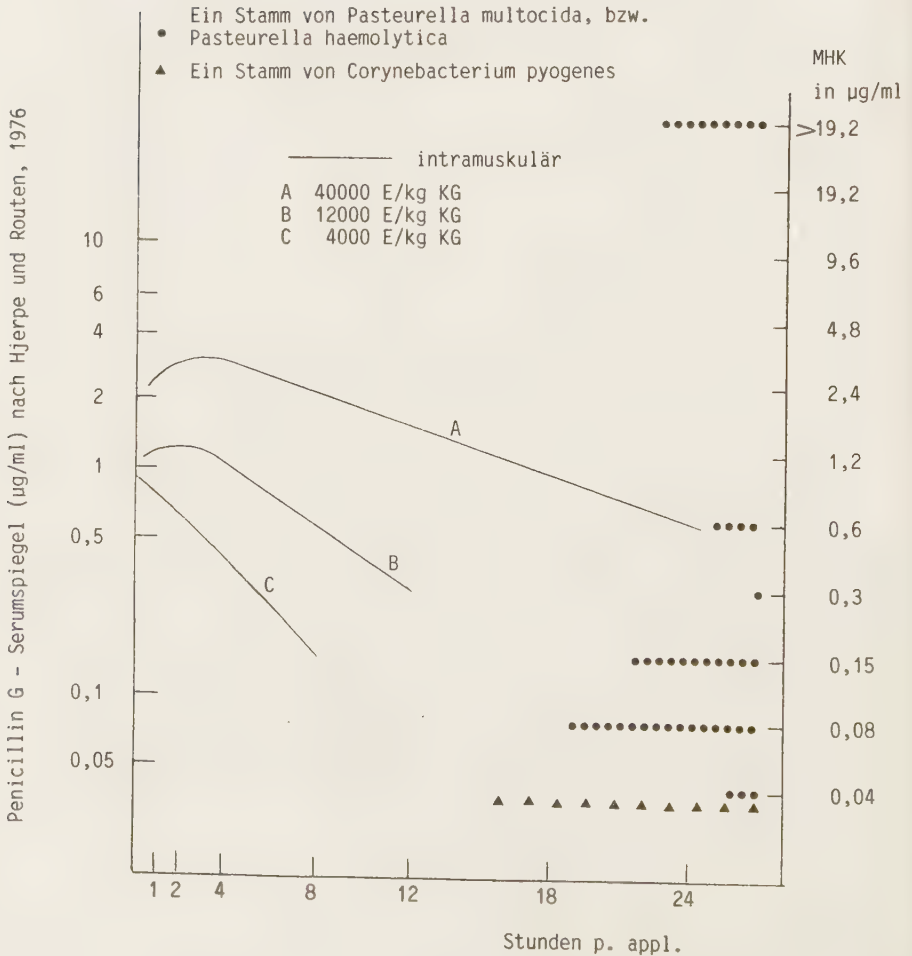
Antibakteriell wirksame Serumspiegel von Oxytetracyclin werden durch die einmalige intramuskuläre Applikation von 10 mg/kg KGW OTC-HCL für weniger als ein Viertel der in den eigenen Untersuchungen getesteten Stämme von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* in den ersten 12 Std.p.appl. erreicht, durch die subkutane Injektion der gleichen Menge sogar nur bis zur 8. Std.p.inj. Nur durch die intravenöse Injektion von 10 mg/kg KGW OTC-HCL erreicht man in den ersten 4-6 Std. für ein Drittel

Abb. 9 : Serumkonzentrationen von Oxytetracyclin-HCL in
Beziehung zu den in der vorliegenden Arbeit ermit-
telten Minimalen Hemmkonzentrationen von *Pasteurella*
multocida (29 Stämme), *Pasteurella haemolytica*
(15 Stämme) und *Corynebacterium pyogenes* (10 Stämme)



der Stämme therapeutisch wirksame Blutspiegel. Durch die einmalige intramuskuläre oder subkutane Applikation von 20 mg/kg KGW OTC-Dihydrat - als Terramycin LA der Firma Pfizer im Handel - werden für weniger als ein Viertel der überprüften Pasteurellen wirksame Serumkonzentrationen in den ersten 24 Std.p.appl. erreicht. Für nur 2 Stämme sind die Konzentrationen für eine Zeit von 48 Std. therapeutisch wirksam. Legt man allerdings eine durchschnittliche Konzentration von OTC von 50 % der korrespondierenden Serumkonzentrationen im Lungengewebe zugrunde, so ist der Anteil der dort therapeutisch beeinflussbaren Keime noch geringer. Die Stämme von *Corynebacterium pyogenes* sind zu keinem Zeitpunkt, und auch nicht mit der höchstmöglichen Dosierung der beiden OTC-Präparate, therapeutisch im Serum beeinflussbar. Durch die einmalige intramuskuläre oder subkutane Applikation von 20 000 E/kg KGW Procain-Penicillin G werden für einen Zeitraum von etwa 18-24 Std.p.appl. für zwei Drittel der Pasteurella - Stämme antibakteriell wirksame Konzentrationen erreicht. Berücksichtigt man allerdings die vergleichsweise geringe Gewebediffusion des Penicillin G von 25 % der korrespondierenden Serumkonzentrationen, so verringert sich der Anteil der therapeutisch beeinflussbaren Keime, die sich im Respirationstrakt befinden, erheblich. Dieser Nachteil wird aber durch die Tatsache ausgeglichen, daß Penicillin G aufgrund seiner guten Verträglichkeit auch höher dosiert werden kann. Dadurch werden höhere Serum- und entsprechend auch höhere Gewebekonzentrationen erreicht. Bei einer Infektion mit *Corynebacterium pyogenes* ist Penicillin G Mittel der ersten Wahl. Durch die intramuskuläre oder subkutane Injektion von 20 000 E/kg KGW erreicht man Serum- und Gewebekonzentrationen, die für mindestens 24 Std.p.appl. die Keime antibiotisch beeinflussen. Ist es aber bereits zu einer Abszeßbildung durch Corynebakterien im Lungengewebe gekommen, werden die Bakterien nicht mehr erreicht, da Penicillin G die Abzeßmembran kaum zu durchdringen vermag.

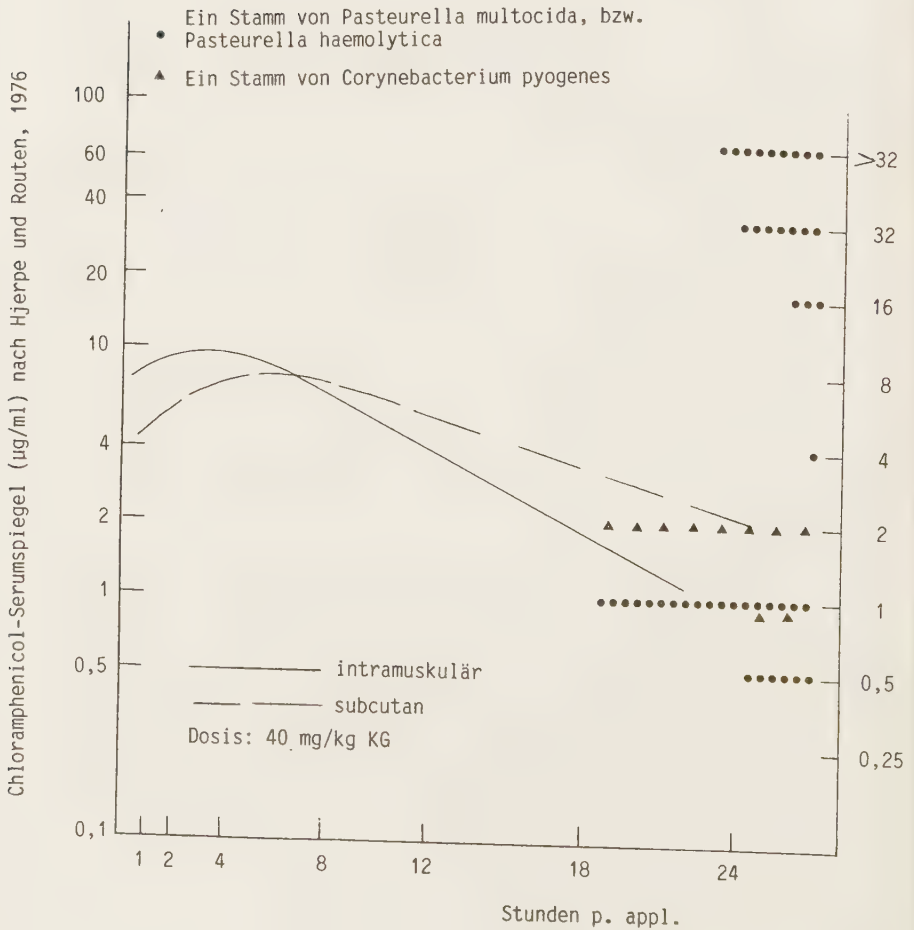
Abb. 10 : Serumkonzentrationen von Procain-Penicillin G in Beziehung zu den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Minimalen Hemmkonzentrationen von *Pasteurella multocida* (29 Stämme), *Pasteurella haemolytica* (15 Stämme) und *Corynebacterium pyogenes* (10 Stämme)



Durch die einmalige intramuskuläre oder subkutane Injektion von 40 mg/kg KGW Chloramphenicol werden für eine Zeitspanne von mindestens 12 Std.p.appl. für mehr als die Hälfte der Pasteurella-Stämme und für alle Stämme von Corynebacterium pyogenes therapeutisch wirksame Serumkonzentrationen erreicht. Die größere Halbwertszeit von CAP bei Kälbern in den ersten Lebenstagen und -wochen erlaubt - im Gegensatz zu erwachsenen Rindern - ein längeres Behandlungsintervall. Da die Konzentrationen in der Blutbahn durch die subkutane Applikation ab der 6. Std.p.inj. über denen der intramuskulären Injektion liegen, empfiehlt sich dieser Applikationsweg, zumal auch die Gefahr von Muskelirritationen und Abszeßbildungen hierbei geringer ist. Durch die intratracheale Injektion von 40 mg/kg KGW CAP kommen Serumkonzentrationen zustande, die ebenfalls mindestens bis zur 6. Std.p.appl. für mehr als die Hälfte der Stämme der Pasteurella spp. und für alle Stämme von Corynebacterium pyogenes therapeutisch wirksam sind. Nach Sisodia et al. (1973) werden im Lungengewebe ca. 25 %, nach Burrows (1980) dagegen 200 % der korrespondierenden Serumkonzentrationen erreicht. Legt man die neueren Angaben von Burrows (1980) zugrunde, so liegen im Respirationstrakt für mindestens 24 Stunden für die Mehrzahl der Pasteurella-Stämme und für sämtliche Stämme von Corynebacterium pyogenes antibakteriell wirksame Konzentrationen von CAP bei oben angeführter Dosierung vor.

Durch die einmalige intramuskuläre Injektion von 30 mg/kg KGW Erythromycin werden für zwei Drittel der Stämme von Pasteurella multocida und Pasteurella haemolytica in der Zeit von 12 Std.p.appl. therapeutisch wirksame Serumkonzentrationen erreicht. Da aber die Konzentrationen im Lungengewebe ein 3-4faches der entsprechenden Konzentrationen in der Blutbahn betragen können, können zwei Drittel der Pasteurella spp. im Respirationstrakt bis zu 24 Std.p.appl. therapeutisch erreicht werden. Bei subku-

Abb. 11 : Serumkonzentrationen von Chloramphenicol in Beziehung zu den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Minimalen Hemmkonzentrationen von *Pasteurella multocida* (29 Stämme), *Pasteurella haemolytica* (15 Stämme) und *Corynebacterium pyogenes* (10 Stämme)



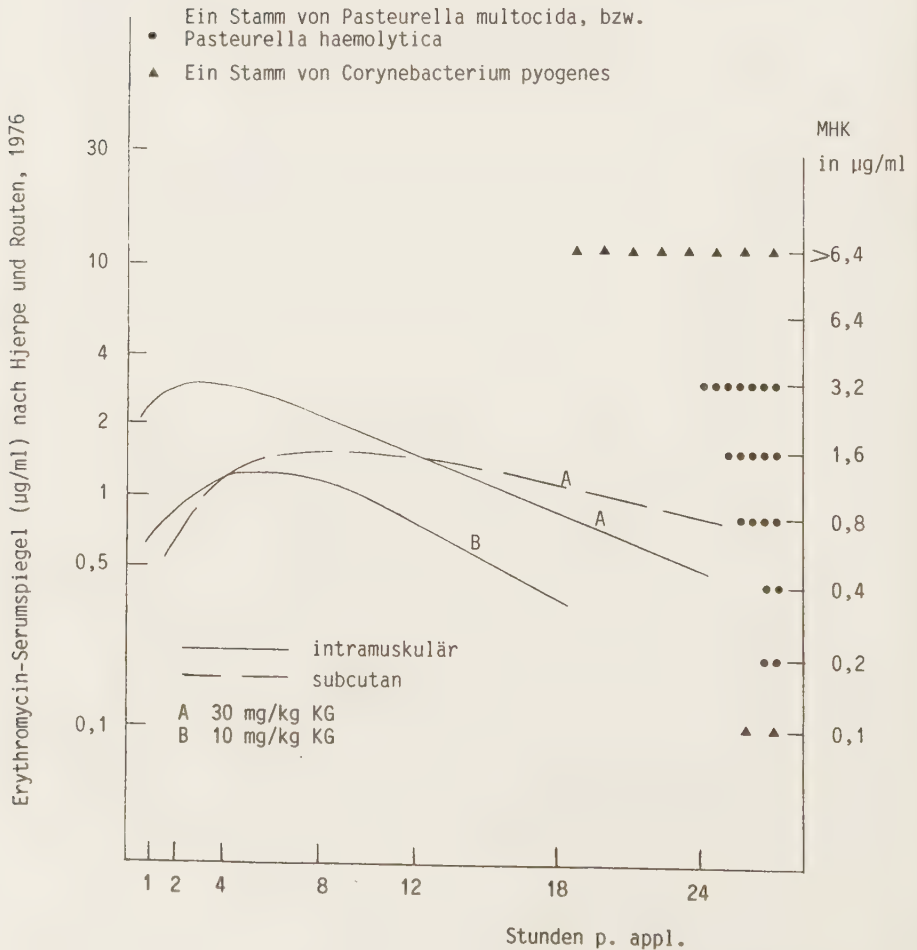
taner Applikation von 30 mg/kg KGW könnten antibakteriell wirksame Gewebekonzentrationen für noch längere Zeit aufrechterhalten werden. Zudem vermindert dieser Applikationsweg Muskelirritationen, die bei Erythromycin häufig auftreten. Nach den Erfahrungen, die mit Erythromycin in den U.S.A. gemacht wurden, muß man allerdings vermuten, daß auch in der Bundesrepublik Deutschland mit steigendem Einsatz von Erythromycin bei der Therapie die Empfindlichkeit der Pasteurellen diesem Medikament gegenüber nachlassen könnte. Unter den Stämmen von *Corynebacterium pyogenes* sind es nur 20 %, die bei einer Dosierung von 30 mg/kg KGW intramuskulär oder subkutan für 24 Stunden im Serum und im Lungengewebe entsprechend länger, therapeutisch einflußbar sind.

Durch die orale Verabreichung von 330-440 mg/kg KGW Sulfamethazin in Form von Boli (als Bovibol^R der Firma Chevita im Handel) werden für ein Viertel der Stämme von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* für eine Zeitspanne von 72 Stunden therapeutisch wirksame Serum- und Lungengewebekonzentrationen erreicht. Die Voraussetzung für eine Resorption ist allerdings eine intakte Vormagenmotorik. Alle Stämme von *Corynebacterium pyogenes* erwiesen sich als Sulfonamid-unempfindlich.

Durch die intramuskuläre Applikation von 25 mg/kg KGW Sulfonamid-Trimethoprim werden für über 90 % der *Pasteurella*-Stämme für 24 Stunden therapeutisch wirksame Serumkonzentrationen erreicht. Da die Konzentrationen der Wirkstoffe im Lungengewebe ein Mehrfaches der korrespondierenden Serumkonzentrationen betragen können, bleiben hier therapeutisch wirksame Konzentrationen entsprechend länger erhalten als in der Blutbahn. *Corynebacterium pyogenes* ist wie durch Sulfamethazin auch durch eine Sulfonamid-Trimethoprim-Kombination antibakteriell nicht einflußbar.

Die Ergebnisse der im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführten Untersuchungen unterstreichen deutlich die Notwendigkeit von Sensibilitätsprüfungen von *Pasteurella* spp., den wichtigsten

Abb. 12 : Serumkonzentrationen von Erythromycin in
Beziehung zu den in der vorliegenden Arbeit
ermittelten Minimalen Hemmkonzentrationen von
Pasteurella multocida (10 Stämme), *Pasteurella*
haemolytica (10 Stämme) und *Corynebacterium*
pyogenes (10 Stämme)



bakteriellen Erregern im Krankheitskomplex der Enzootischen Bronchopneumonie. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung lassen aber erkennen, daß nur im Fall von Oxytetracyclin, Penicillin G, Chloramphenicol und Erythromycin Rückschlüsse von der Hemmhofgröße im Blättchentest auf die entsprechende Minimale Hemmkonzentration, und von ihr auf die notwendige Dosierung, gezogen werden können. Pasteurellen sind Bakterien, die aufgrund ihrer genetischen Fähigkeiten rasch und langfristig Resistenzen gegenüber den unterschiedlichsten antibakteriellen Substanzen ausbilden. Es ist zu erwarten, daß ihre antibiotische Empfindlichkeit in den kommenden Jahren weiter abnimmt. Deshalb sollte beim Einsatz von Antibiotika bei der Therapie und Prophylaxe größte Umsicht walten, um die Entwicklung der letzten Jahre in Richtung auf eine Resistenzsteigerung dieser Keimart nicht weiter zu forcieren. Langfristig dürfte der Einsatz von Antibiotika gegen Pasteurellen-Infektionen - insbesondere in der modernen Massentierhaltung - wenig erfolgversprechend sein, im Gegensatz zu Infektionen mit *Corynebacterium pyogenes*, einer Keimart, die hoch Penicillin-empfindlich ist und es bleiben wird. Da die Enzootische Bronchopneumonie eine typische Faktorenerkrankung der Rinder ist, sollten sich die Maßnahmen zu ihrer Bekämpfung noch mehr als bisher auf die Prophylaxe konzentrieren.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Empfindlichkeit von *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica* und *Corynebacterium pyogenes* boviner Herkunft gegenüber verschiedenen Antibiotika und Chemotherapeutika in vitro untersucht. Insgesamt wurden 44 bzw. 49 Stämme von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* und 10 Stämme von *Corynebacterium pyogenes* der Testung unterzogen. Die Sensibilitätsprüfung wurde durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentrationen und mit dem Agar-Diffusionstest nach den Richtlinien der Deutschen Normen durchgeführt.

Unter den Stämmen von *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica* wurde eine mannigfaltige und umfangreiche Resistenzbildung festgestellt. Nur gegenüber Erythromycin und Sulfadoxin - Trimethoprim bestand eine weitgehende Sensibilität. Die Stämme von *Corynebacterium pyogenes* erwiesen sich alle als hoch empfindlich gegenüber Penicillin und unempfindlich gegenüber Sulfonamiden und Trimethoprim. Die Minimalen Hemmkonzentrationen beider Keimarten wurden zu den bei Rindern auftretenden Serumspiegeln der entsprechenden Medikamente in Beziehung gesetzt, um die Ergebnisse der in vitro-Testung auf die Verhältnisse in vivo zu übertragen.

Minimum inhibitory concentrations of oxytetracycline, penicillin G, chloramphenicol, erythromycin, sulfamethazin and sulfadoxin - trimethoprim for *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica* and *Corynebacterium pyogenes* of bovine origin

SUMMARY

In this study a total of 44 respectively 49 strains of *Pasteurella multocida* and *Pasteurella haemolytica* and 10 strains of *Corynebacterium pyogenes* isolated from cattle were tested for susceptibility to a variety of antimicrobial agents. Antimicrobial sensitivity testing was performed using the methods described by the Deutsche Normen.

The isolates of *Pasteurella multocida* and *Pasteurella haemolytica* showed extensive and various antimicrobial resistance. Merely the susceptibility to erythromycin and to sulfadoxin-trimethoprim was marked.

All isolates of *Corynebacterium pyogenes* were highly susceptible to the penicillins and resistant to the sulfonamids and to trimethoprim. Minimum inhibitory concentrations of both bacterial kinds were related to the corresponding bovine serum antibiotic concentrations to transfer the results of the in vitro testing to the conditions in vivo.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Amstutz, H.E., R.L.Morter, C.H. Armstrong: Antimicrobial resistance of strains of *Pasteurella hemolytica* isolated from feedlot cattle. *Bovine Pract.* 17, 52-55 (1982)
2. Anonym: Terramycin LA-Cattle-Blood, milk and lung tissue data. Produktinformation Pfizer, 1982
3. Barnett, M., S.R.M. Bushby: Trimethoprim and the sulfonamides. *Vet. Rec.* 87, 43-51 (1970)
4. Barry, A.L., R.F. Garcia, L.D. Thrupp: An improved single disk method for testing antibiotic susceptibility for rapidly growing pathogens. *Am.J.Clin.Path.* 53, 149 (1970)
5. Berner, H., W. Gränzer, W. Groth: Einsatz eines Sulfamethazin-Bolus bei Mastbullen in Streßsituationen und bei Erkrankungen der Atemwege. *Tierärztl. Umschau* 36, 613-624 (1981)
6. Bevill, R.F., W.G. Huber: Chemotherapy of microbial, fungal and viral diseases. In: Johnes, L.M., N.H. Booth, L.E. McDonald. *Veterinary pharmacology and therapeutics*, The Iowa State University Press, Ames, 859-983 (1977)
7. Burrows, G.E.: Systemic antibacterial drug selection and dosage. *Bovine Pract.* 15, 103-110 (1980)
8. Carter, G.R.: *Pasteurella*, *Yersinia* and *Francisella*. In: Carter, G.R., *Diagnostic procedures in veterinary microbiology*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, 61-65 (1973)
9. Chang, W.H., G.R. Carter: Multiple drug resistance in *Pasteurella multocida* and *Pasteurella haemolytica* from cattle and swine. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 169, 710-712 (1976)

10. Clark, J.G., C. Adams, D.G. Addis, J.R. Dunbar, D.D. Hinman, G.P. Lofgreen: Oxytetracyclin blood serum level studies in healthy pneumonic and recovered cattle.
Vet. Med./Sm. Anim. Clin. 69, 1542-1546 (1974)
11. Cornwell, R.L., O.E. Bentley, R.A. Magonigle, J.E. Simpson: Long-acting Oxytetracycline therapy.
Bovine Pract. 16, 16-23 (1981)
12. Dirksen, G.: Fragen der Arzneimittelanwendung bei Mastkälbern und -rindern.
Prakt. Tierarzt 62, 945-953 (1981)
13. Dirksen, G. u. M. Stöber: Ursachen von Mißerfolgen bei der Behandlung der Enzootischen Bronchopneumonie des Rindes.
Prakt. Tierarzt 62, collegium vet., 104-112 (1982)
14. Dornbusch, K., L. Gezelius: Susceptibility testing to Trimethoprim alone and combined with Sulfonamides.
Chemotherapy 26, 418-426 (1980)
15. Eisenberg, G.H., D.C. Cavanaugh: Pasteurella.
In: Lennette, E.H., E.H. Spaulding, I.P. Truant, Manual of clinical microbiology. American society of microbiology, Washington, 246-249 (1974)
16. Ericsson, H.M., J.C. Sherris: Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. Acta. Path. Microbiol. Scand. Sect. B., Supp. 217 (1971)
17. Ericsson, H.M., G. Svartz-Malmberg: Determination of bacterial sensitivity in vitro and its clinical evaluation.
Antibiot. Chemother. 6, 41 (1957)

18. Fales, W.H., L.A. Selby, J.J. Webber, L.J. Hoffmann, L.D. Kintner, S.L. Nelson, R.B. Miller, J.G. Thorne, J.T. McGinity, D.K. Smith: Antimicrobial resistance among *Pasteurella* spp. recovered from Missoure and Iowa cattle with bovine respiratory disease complex. J. Amer. Vet. Med. Ass. 181, 477-479 (1982)
19. Fox, M.L., R.G. Thomson, S.E. Magwood: *Pasteurella haemolytica* of cattle: Serotype, production of beta-galactosidase and antibacterial sensitivity. Can. J. comp. Med. 35, 313-317 (1971)
20. Gorzynski, E.A., E. Neter: Study on the in vitro efficacy of erythromycin and carbomycin on *Pasteurella multocida*. Antibiot. Chemother. 3, 1211-1214 (1953)
21. Hjerpe, C.A., T.A. Routen: Practical and theoretical considerations concerning treatment of bacterial pneumonia in feedlot cattle, with special reference to antimicrobial therapy. Proc. 9th Ann. Conv. Amer. Assoc. Bov. Pract., San Francisco, 94-140 (1976)
22. Hjerpe, C.A.: A comparison of serum antibiotic concentrations achieved in calves with intratracheal administration of Procaine Penicillin G, Ampicillin Trihydrate, Tysolin, Oxytetracycline Hydrochloride, Chloramphenicol, Chloramphenicol Sodium Succinate, Dihydrostreptomycin Sulfate and Neomycin Sulfate with those achieved with intravenous, intramuscular and subcutaneous administration. Bovine Pract. 14, 18-28 (1979)
23. Karlsson, K.A., K.G. Nyström: In vitro sensitivity of bovine and porcine strains of *Pasteurella multocida* to antibiotics. Acta vet. scand. 3, 226-234 (1962)
24. Larson, V.L.: Antimicrobial therapy in ruminants. Vet. Clin. of North Amer. 5, 101-115 (1975)

24. Larson, V.L.: Antimicrobial therapy in ruminants.
Vet. Clin. of North Amer. 5, 101-115 (1975)
25. MacDonald, K.R., J. Greenfield, C.A. Address: Current
Antibiogramms for selected bacterial pathogens
isolated from animals and poultry in British Columbia.
Can. vet. J. 14, 291-293 (1973)
26. MacLean, I.W., JR.J.L. Schwab, A.B. Hillegas,
A.S. Schlingman: Susceptibility of microorganisms to
Chloramphenicol.
J. Clin. Invest. 28, 953-963 (1949)
27. Muysson, J.R., G.R. Carter: The antibiotic sensitivity
in vitro of Pasteurella haemolytica and four sero-
logical types of Pasteurella multocida.
Can. J. Microb. 5, 122-124 (1959)
28. National Committee for Clinical Laboratory Standards:
Performance standards for antimicrobic disc suscep-
tibility tests. NCCLS, Villanova, Pa. 19085 (1981)
29. Neter, E., G.A. Gorzynski: Relative efficacy upon
Pasteurella multocida of various antibiotics Aureo-
mycin, Terramycin, Bacitracin, and Polymyxin B.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 74, 328-330 (1950)
30. Normenausschuß Medizin im DIN Deutschen Institut für
Normung e.V. : Agar-Diffusionstest DIN 58940
(1976 und 1981)
31. Normenausschuß Medizin im DIN Deutschen Institut für
Normung e.V. : Bestimmung der Minimalen Hemmkon-
zentration nach der Agar-Verdünnungsmethode
DIN 58940 (1976 und 1981)
32. Otten, H., M. Plempel, W. Siegenthaler: Antibiotika-
fibel, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1975)

33. Pilloud, M.: Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of Oxytetracycline in cattle and horses. Res. vet. Sci. 15, 224-230 (1973a)
34. Pilloud, M.: Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of Chloramphenicol in cattle and horses. Res. vet. Sci. 15, 231-238 (1973b)
35. Pilloud, M.: Antibiotiques et chimiothérapiques - De la recherche à la pratique; IV. Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités de la triméthoprine et de son association avec les sulfamidés. Schweiz. Arch. Tierheilkd. 124, 307-314 (1982)
36. Reiche, R.: Die Pharmakokinetik von Chloramphenicol beim Kalb während der ersten Lebenswochen. Vet. Med. Diss. Berlin (1979)
37. Schipper, I.A., M.S. Filipovs, H. Ebeltoft, L.J. Schermeister: Blood serum concentrations of various Benzyl Penicillins after their intramuscular administration to cattle. J. Amer. Vet. Med. Ass. 158, 494-500 (1971)
38. Sisodia, C.S., R.H. Dunlop, V.S. Gupta, L. Taksas: A pharmacologic study of Chloramphenicol in cattle. Am.J. Vet. Res. 34, 1147-1151 (1973)
39. Washington, J.A.II, A.L. Barry: Dilution test procedures. In: Lennette E.H., E.H. Spaulding, J.P. Truant, Manual of clinical microbiology. American society of microbiology, Washington, 410-417 (1974)

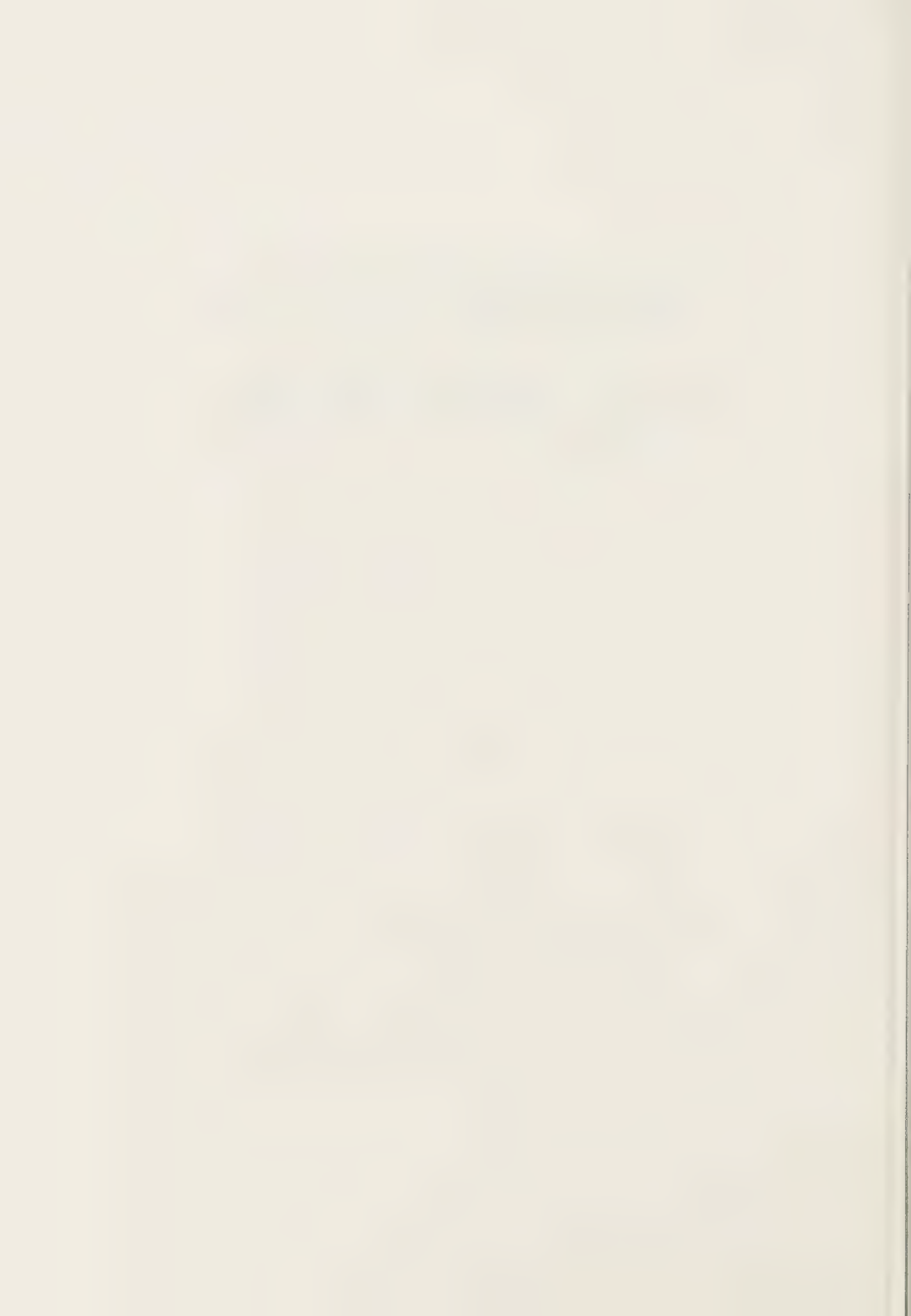
41. Zimmermann, M.L., D.C. Hirsh: Demonstration of an R-plasmid in a strain of *Pasteurella haemolytica* isolated from feedlot cattle.
Am. J. Vet. Res. 41, 166-169 (1980)

Verzeichnis der Tabellen	Seite
Tabelle I Zusammenfassung der Ergebnisse von bisherigen Untersuchungen über die Empfindlichkeit von <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Pasteurella haemolytica</i> und <i>Corynebacterium pyogenes</i> gegenüber verschiedenen antibakteriellen Substanzen im Blättchentest in vitro	12
Tabelle II Zusammenfassung von bisher ermittelten Minimalen Hemmkonzentrationen verschiedener antibakterieller Substanzen für <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Pasteurella haemolytica</i> und <i>Corynebacterium pyogenes</i> in vitro	13
Tabelle III Zusammenfassung von Ergebnissen bisheriger Untersuchungen über die auftretenden Blutspiegel nach einmaliger Verabreichung von Oxytetracyclin (OTC) in verschiedener Dosierung und Applikationsart beim Rind	16
Tabelle IV Zusammenfassung von Ergebnissen bisheriger Untersuchungen über Blutspiegel nach einmaliger Verabreichung von Penicillin G in verschiedener Dosierung und Applikationsart beim Rind	18
Tabelle V Zusammenfassung der Ergebnisse bisheriger Untersuchungen über Blutspiegel nach einmaliger Verabreichung von Chloramphenicol (CAP) in verschiedener Dosierung und Applikationsart beim Rind	21
Tabelle VI Zusammenfassung der Ergebnisse bisheriger Untersuchungen über Blutspiegel nach einmaliger Verabreichung von Erythromycin (Eryth) in verschiedener Dosierung und Applikationsart beim Rind	23
Tabelle VII Zusammenfassung der Ergebnisse bisheriger Untersuchungen über Blutspiegel nach einmaliger Verabreichung von Sulfamethazin (Sulf) und Sulfonamid-Trimethoprim (SuTr) in verschiedener Dosierung und Applikationsart beim Rind	26
Tabelle VIII Ergebnisse der Prüfung der Sensibilität von 49 Stämmen von <i>Pasteurella multocida</i> und <i>Pasteurella haemolytica</i> sowie von 10 Stämmen von <i>Corynebacterium pyogenes</i> im Blättchentest in vitro	34

	Seite
Tabelle IX Resistenzmuster für 49 Stämme von <i>Pasteurella multocida</i> und <i>Pasteurella haemolytica</i>	34
Tabelle X Resistenzmuster gegenüber den geprüften antibakteriellen Substanzen für 10 Stämme von <i>Corynebacterium pyogenes</i>	36
Tabelle XI Zusammenfassung der Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung von 44 bzw. 49 Stämmen von <i>Pasteurella</i> spp. mit dem Agar-Diffusionstest und durch Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentrationen	38a
Tabelle XII Minimale Hemmkonzentrationen (MHK in µg/ml) mit den zugehörigen Hemmhofdurchmessern (HH in mm) im Blättchentest für <i>Corynebacterium pyogenes</i>	45

Verzeichnis der Abbildungen	Seite
Abb. 1 Minimale Hemmkonzentrationen der geprüften Substanzen für <i>Pasteurella multocida</i> und <i>Pasteurella haemolytica</i>	37
Abb. 2 Minimale Hemmkonzentrationen der geprüften Substanzen für <i>Corynebacterium pyogenes</i>	38
Abb. 3 Korrelation zwischen den Ergebnissen der MHK-Bestimmung und denen des Blättchentestes bei der Prüfung der Empfindlichkeit von <i>Pasteurella multocida</i> und <i>Pasteurella haemolytica</i> gegenüber Erythromycin	39
Abb. 4 Korrelation zwischen den Ergebnissen der MHK-Bestimmung und denen des Blättchentestes bei der Prüfung der Empfindlichkeit von <i>Pasteurella multocida</i> und <i>Pasteurella haemolytica</i> gegenüber Oxytetracyclin	40
Abb. 5 Korrelation zwischen den Ergebnissen der MHK-Bestimmung und denen des Blättchentestes bei der Prüfung der Empfindlichkeit von <i>Pasteurella multocida</i> und <i>Pasteurella haemolytica</i> gegenüber Penicillin G	41
Abb. 6 Korrelation zwischen den Ergebnissen der MHK-Bestimmung und denen des Blättchentestes bei der Prüfung der Empfindlichkeit von <i>Pasteurella multocida</i> und <i>Pasteurella haemolytica</i> gegenüber Chloramphenicol	42
Abb. 7 Korrelation zwischen den Ergebnissen der MHK-Bestimmung und denen des Blättchentestes bei der Prüfung der Empfindlichkeit von <i>Pasteurella multocida</i> und <i>Pasteurella haemolytica</i> gegenüber Sulfamethazin	43
Abb. 8 Korrelation zwischen den Ergebnissen der MHK-Bestimmung und denen des Blättchentestes bei der Prüfung der Empfindlichkeit von <i>Pasteurella multocida</i> und <i>Pasteurella haemolytica</i> gegenüber Sulf.-Trimethoprim	44
Abb. 9 Serumkonzentrationen von Oxytetracyclin-HCL in Beziehung zu den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Minimalen Hemmkonzentrationen von <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Pasteurella haemolytica</i> und <i>Corynebacterium pyogenes</i>	52
Abb. 10 Serumkonzentrationen von Procain-Penicillin G in Beziehung zu den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Minimalen Hemmkonzentrationen von <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Pasteurella haemolytica</i> und <i>Corynebacterium pyogenes</i>	54

	Seite
Abb. 11 Serumkonzentrationen von Chloramphenicol in Beziehung zu den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Minimalen Hemmkonzentrationen von <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Pasteurella haemolytica</i> und <i>Corynebacterium pyogenes</i>	56
Abb. 12 Serumkonzentrationen von Erythromycin in Beziehung zu den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Minimalen Hemmkonzentrationen von <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Pasteurella haemolytica</i> und <i>Corynebacterium pyogenes</i>	58



Herrn Professor Dr.Dr.h.c. G. Dirksen danke ich für die Überlassung des Themas und für seine großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. W. Gedek, Herrn Dr. Plank und allen Mitarbeitern der II. Medizinischen Tierklinik.

Frau Schretter und Frau Schwegler vom Tiergesundheitsdienst in Grub möchte ich herzlich danken für ihre tatkräftige Hilfe bei den oft mühevollen Versuchsarbeiten.

Danken möchte ich auch meiner Mutter für das Schreiben der Dissertation, sowie Herrn Felix Büchner für fruchtbare Diskussionen.



Lebenslauf

von Angela, Regine, Susanne Endres, geboren am 28.1.1957 in
Bad Tölz

Eltern: Dr. Ing. Johann Endres, geb. am 31.1.1905

Susanne Endres geb. Heimbach, geb. am 19.10.1927

Geschwister: Manfred Endres, geb. am 8.8.1953

Wohnort: 1957-1965 München-Solln, Schieggstraße 6

1965-1982 München-Solln, Sulenstraße 10a

seit 1982 München 19, Irnfriedstraße 9

Schul Ausbildung: 1963-1967 Grundschule an der Herterichstraße
in München-Solln

1967-1976 Thomas-Mann-Gymnasium (Neusprachlicher
Zweig) in München-Solln

Juni 1976 Abitur

Studium: Nov. 1976 - Feb. 1982 Studium der Tiermedizin an der
LMU München

Praktika: 14.3.1980 - 30.4.1980 Halifax Veterinary
Hospital, Halifax, N.S., Canada

1.6.1981 - 15.7.1981 Tierklinik Seehof in Diessen/Obb.

16.7.1981 - 30.8.1981 Tierärztliche Praxis Dr. Schaudinn
und Dr. Lutterbach, Wolfratshausen/Obb.

Februar 1982 Abschluß des Studiums mit dem
III. Staatsexamen

Juni 1982 - Januar 1983 Tätigkeit als wissenschaftl.
Assistentin an der II. Medizinischen Tierklinik der
Universität München

seit Februar 1983 Tätigkeit als Assistentin in einer
Großtierpraxis in Baden-Württemberg





